Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. D. Plester

Die malignen Tumoren des Hypopharynx von 1969 bis 1980 an der HNO-Klinik Tübingen - eine retrospektive Analyse -

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
KLAUS-PETER HÖSCHELE
aus Tübingen

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547619_0007

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. D. Plester

Die malignen Tumoren des Hypopharynx von 1969 bis 1980 an der HNO-Klinik Tübingen - eine retrospektive Analyse -

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
KLAUS-PETER HÖSCHELE
aus Tübingen

1983

Dekan: Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter: Professor Dr. E. Steinbach
2. Berichterstatter: Professor Dr. Dr. R. Schmelzle

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	
1.1.	Problemstellung	1
1.2.	Material und Methoden	2
1.3.	Anatomie des Hypopharynx	6
1.4.	Diagnostik	8
2.	Ergebnisse und Diskussion	
2.1.	Allgemeines	
2.1.1.	Ergebnisse	10
2.1.1.1.	Jahrgang der stationären Aufnahme	10
2.1.1.2.	Altersverteilung	11
2.1.1.3.	Geschlechtsverteilung	11
2.1.1.4.	Ätiologie	12
2.1.1.5.	Symptome	15
2.1.1.6.	Verschleppungszeit	15
2.1.1.7.	Überlebensraten bezogen auf das Alter der Patienten	18
2.1.2.	Diskussion	18
2.2.	Lokalisation	
2.2.1.	Ergebnisse	23
2.2.2.	Diskussion	33
2.3.	Histologie	
2.3.1.	Ergebnisse	37
2.3.2.	Diskussion	45
2.4.	TNM-Kategorie, Stadiengruppierung	
2.4.1.	Ergebnisse	49
2.4.2.	Diskussion	60
2.5.	Lokal- und Halsknotenrezidive, Fernmetastasen und persistierende Tumoren	
2.5.1.	Ergebnisse	65
2.5.2.	Diskussion	67
2.6.	Therapie	
2.6.1.	Ergebnisse	71
2.6.2.	Diskussion	88
3.	Zusammenfassung	95
4.	Anhang (Erhebungsbogen, Literaturverzeichnis)	98

1. Einleitung

1.1. Problemstellung

In den Jahren zwischen Januar 1969 und Oktober 1980 wurden in der Hals-Nasen-Ohren Klinik der Universität Tübingen 80 Patienten, die an einem Hypopharynx-Carcinom erkrankt waren, aufgenommen. Dies entspricht einem Anteil von ungefähr 10% aller in dem genannten Zeitraum aufgenommenen Tumorpatienten der HNO-Klinik Tübingen.
Elf Jahre praktische Erfahrung in der Behandlung von Hypopharynx-Carcinomen erscheint ein angemessener Zeitraum für eine retrograde Analyse der Ergebnisse der angewandten Therapiearten. Trotz der geringen Fallzahlen, die statistisch keine signifikante Aussagen erwarten lassen und in vielen Fällen höchstens Trends aufzeigen können, erscheint es angebracht, die Ergebnisse der verschiedenen Behandlungsmethoden einmal vergleichend gegenüberzustellen.
In der vorliegenden Arbeit werden außerdem Fragen nach der Lokalisation, Histologie und dem TNM-Stadium der Hypopharynx-Carcinome untersucht, ebenso Fragen nach der Häufigkeit und Ausdehnung von Tumormetastasen in den regionären Lymphbahnen und -knoten sowie in den Organen des großen und kleinen Kreislaufes in Abhängigkeit von der Histologie, Ausdehnung und den verschiedenen Lokalisationen des Primärtumors. Der Einfluß der Metastasen und Rezidive auf das weitere Schicksal der Patienten (im Hinblick auf die 1-, 3- und 5-jahres Überlebensrate) sowie Ätiologie, Geschlechts- und Altersverteilung sind weitere Punkte, die in dieser Arbeit berücksichtigt werden.
Um einen gewissen Vergleich, trotz unterschiedlicher statistischer Verfahren, mit anderen Behandlungszentren zu ermöglichen,werden zur Klassifizierung der malignen Tumoren die UICC-Kriterien angewandt.

UNIV. LEIDEN

1.2. Material und Methoden

Aus der Tumorkartei der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universität Tübingen wurden 80 Patienten entnommen, die an einem Hypopharynx-Carcinom erkrankt waren und in den Jahren 1969 bis 1980 in dieser Klinik aufgenommen wurden. Stichtag der Untersuchung war der 30. Oktober 1980.
Von diesen 80 Patienten waren 3 von einem auf den Hypopharynx ausgedehnten Tumorrezidiv betroffen, wobei der Primärtumor nicht im Hypopharynx lokalisiert war. Bei 17 Patienten war es zum Zeitpunkt der Diagnosestellung leider nicht mehr möglich, den Ausgangspunkt des Tumors dem Hypopharynx eindeutig zuzuordnen, da der Tumor sich zu dieser Zeit bereits über ein oder mehrere Bezirke der Pharynx-Larynxregion erstreckte.
3 Patienten konnten in die Studie nicht mit aufgenommen werden; die zur Verfügung stehenden Unterlagen über Anamnese, Histologie, TNM-Klassifikation, therapeutisches Vorgehen usw. waren zu lückenhaft. Es handelte sich beim 1. Patienten um einen Gastarbeiter, der 1974 an einem inoperablen Zungengrund-Carcinom erkrankt war und ein Jahr später ein Tumorrezidiv im linken Hypopharynx bekam, jede Therapie ablehnte und in sein Heimatland zurückkehrte. Beim 2. Patient handelte es sich ebenfalls um ein Tumorrezidiv, diesmal um ein Rezidiv eines Gaumenbogen-Carcinoms. Primärtumor sowie Rezidiv wurden in einem auswärtigen Krankenhaus behandelt; der Patient kam nur zur Mikrolaryngoskopie und Ösophagoskopie in die HNO-Klinik Tübingen zur Rezidivabklärung. Der 3. Patient wurde von einem auswärtigen Krankenhaus überwiesen. Er blutete stark aus einer Tonsillektomiewunde, war intubiert und bewußtlos und kam zur Stillung der akuten Blutung, Nottrachectomie und Hypopharynxinspektion in die HNO-Klinik Tübingen. Nach Beherrschung der akuten Krise und nach Diagnosestellung eines Hypopharynx-Ca wurde der Patient wieder in das Heimatkrankenhaus zurückverlegt, da außer dem Hypopharynx-Ca noch ein Mittelhirnsyndrom bestand.

Somit umfaßt die vorliegende Studie 77 Patienten. Bei 59 Patienten konnte der Ausgang der Erkrankung eindeutig dem Hypopharynx zugeordnet werden. 17 Patienten waren an einem, dem Hypopharynx nicht mehr eindeutig zuzuordnenden Tumor erkrankt. Ein Patient war von einem Rezidiv eines Tonsillencarcinoms im Hypopharynx betroffen.
Eine Klassifikation der Tumoren, entsprechend ihrem Stadien, erfolgte nach den Empfehlungen der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) von 1979 (siehe dazu Tab. 1, Seite 5). Die Forderung der UICC, die T-N-M Klassifikation nur für maligne Tumoren anzuwenden, war in allen Fällen erfüllt.Bei allen untersuchten Patienten war die Malignität der Tumoren durch eine histologische Untersuchung verifiziert worden. Für die deskriptive Erfassung stehen 32 TNM-Kategorien zur Verfügung und gestatten somit eine genügend präzise Beschreibung und Erfassung der anatomischen Ausdehnung der Erkrankung. Wegen der nicht sehr grossen Fallzahlen in der vorliegenden Arbeit erschien es manchmal ratsam, für die Erstellung von Tabellen und Analysen diese Kategorien in eine brauchbare Anzahl Gruppen von TNM-Stadien, ebenfalls nach den Empfehlungen der UICC von 1979, zusammenzufassen; in Stadiengruppen, wo jede Gruppe mehr oder weniger homogen ist in Bezug auf die Überlebensrate (siehe Tab. 2, Seite 5).
Für die genaue Beurteilung der therapeutischen Ergebnisse, war es wichtig, eine vollständige nachgehende Erfassung (follow up) zu erzielen. Es wurden alle Anstrengungen unternommen um jeden Patienten entweder bis zum Tod oder dem Ende des Erfassungszeitraums zu verfolgen. 45 Patienten waren im Verlauf der Nachsorgeuntersuchungen nicht mehr zu ihren Wiedervorstellungsterminen erschienen. Um über die Gründe ihres Ausbleibens näheres zu erfahren, wurden 120 Briefe an Patienten, Ärzte, Krankenhäuser, Altersheime und Einwohnermeldeämter verschickt. Durch diese Briefaktion konnte eine vollständige nachgehende Erfassung erreicht werden.
Bei der Bestimmung der Überlebenszeit wurde als Ausgangs-

punkt bei behandelten Patienten das Datum des eigentlichen Behandlungsbeginns definiert, bei unbehandelten Patienten der Zeitpunkt, zu dem beschlossen wurde, bzw. der Patient selbst beschloß, keine gegen den Tumor gerichtete Behandlung durchzuführen. Verstarb ein Patient während des Erfassungszeitraumes, so war das Datum seines Todes für die Berechnung der präzisen Überlebenszeit entscheidend. Für alle anderen Patienten lieferte das letzte Datum, an welchem sie lebend festgestellt worden sind, die Information zur Berechnung der zensierten Überlebenszeit. Im Gegensatz zu der echten Überlebenszeit, wo das Todesdatum des Patienten bekannt war, wurde die Zeitdauer von Behandlungsbeginn bis zum letzten Datum, an welchem der Patient als lebend festgestellt wurde, als eine abgeschnittene (zensierte) Überlebenszeit bezeichnet. Diese differenzierte Betrachtung der Überlebenszeit war nötig zur Berechnung der Überlebenskurven nach der von der UICC vorgeschlagenen Methode von Kaplan-Meier. Diese Kaplan-Meier-Methode hat den Vorteil, daß in ihr alle detaillierten Informationen über die angefallenen Überlebenszeiten (echt oder zensiert) enthalten sind.
Zur Berechnung der Überlebensraten und Aufstellung der Tabellen über die Rezidiv- und Metastasenhäufigkeit bzw. der Häufigkeit persistierender Tumoren wurden die unbehandelten Patienten sowie der Patient mit dem Rezidiv eines Tonsillen-Carcinoms im Hypopharynx nicht berücksichtigt.

Prätherapeutische klinische Klassifikation: TNM
T - Primärtumor
T 0 = keine Evidenz für einen Primärtumor
T 1 = Tumor auf einen Bezirk beschränkt
T 2 = Tumor mit Ausdehnung auf benachbarten Bezirk oder Region ohne Fixation an den Hemilarynx
T 3 = Tumor mit Ausdehnung auf benachbarten Bezirk oder Region mit Fixation an den Hemilarynx
T 4 = Tumor mit Ausdehnung auf Knochen, Knorpel oder auf Weichteile
N - regionäre Lymphknoten
N 0 = keine Evidenz für einen Befall der regionären Lymphknoten
N 1 = Bewegliche homolaterale Lymphknoten
N 2 = Bewegliche kontralaterale oder bilaterale Lymphknoten
N 3 = Fixierte regionäre Lymphknoten
M = Fernmetastasen
M 0 = keine Evidenz für Fernmetastasen
M 1 = Fernmetastasen vorhanden

Tab. 1: Klassifikation maligner Tumoren des Hypopharynx nach den Empfehlungen der UICC von 1979

	Stadiengruppierung		
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium IV	T4	N0, N1	M0
	jedes T	N2, N3	M0
	jedes T	jedes N	M1

Tab. 2: Stadiengruppierung maligner Tumoren des Hypopharynx nach den Empfehlungen der UICC von 1979.

1.3. Anatomie des Hypopharynx

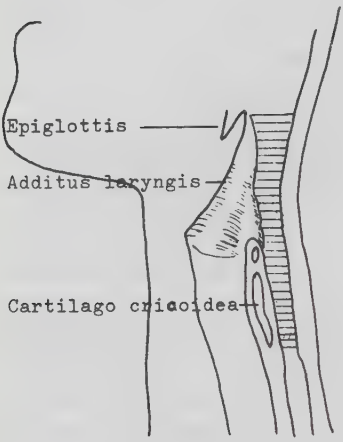


Abb. 1: Anatomische Ausdehnung des Hypopharynx

Der Pharynx wird in 3 anatomische Regionen unterteilt, den Epipharynx, Mesopharynx und den Hypopharynx. Der Hypopharynx ist der längste Abschnitt, er beginnt am Oberrand der Epiglottis und endet am Unterrand des Cartilago cricoidea, wo er in den Ösophagus übergeht. Die Vorderwand wird oben durch den weit in den Rachenraum vorspringenden Larynx bestimmt. In dessen Bereich liegt der frontal eingestellte Additus laryngis, wo der Luftweg den Pharynxraum verläßt. Somit ist der größte Teil des Hypopharynx reiner Speiseweg. Durch den nach hinten in den Rachenraum vorspringenden Larynx entsteht seitlich von diesem jederseits die charakteristische Schleimhautbucht des Recessus piriformis, durch den der Speiseweg - den Additus laryngis umlaufend - in erster Linie führt (siehe Abb. 3). In der lateralen Wand des Recessus piriformis liegt die Lamina cartilaginis cricoidea und cranialwärts anschließend die Membrana thyrohyoidea. Der Speiseweg verläuft hier somit kanalartig zwischen vom Kehlkopf gebildeten Wandungen. An der Vorderwand unten liegt die Rückfläche der Cartilago arytaenoides und der Cartilago cricoidea mit den zugehörigen Muskeln. Unterhalb des Kehlkopfeingangs liegt in der Ruhe die Hinterwand der Vorderwand an. Unterstützt wird dieser Verschluß durch in der Submucosa gelegenen Venenpolster.

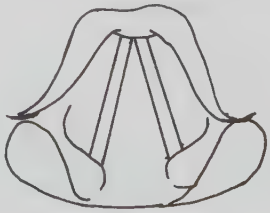


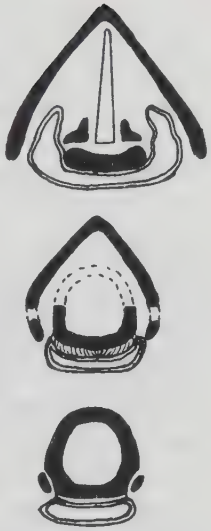
Abb. 2: Kehlkopfeingang

Abb. 3: Horizontalschnitte durch den Hypopharynx (schematisch)

a) In Höhe der Stimmbänder: Retrocricoidgegend u. Hypopharynxhinterwand, seitlich die Recessus piriformes

b) In mittlerer Höhe der Ringknorpelplatte: Retrocricoidgegend (=Hypopharynxvorderwand) und Hypopharynxhinterwand

c) In Höhe des Ringknorpelbogens: Vorder- und Hinterwand des Hypopharynx



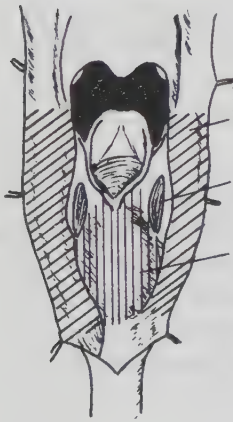


Abb. 4: Längsschnitt durch den Hypopharynx

Der Hypopharynx wird in 3 anatomische Bezirke unterteilt: den Postcricoidbezirk, die Sinus piriformes und die Hypopharynxhinterwand (siehe Abb. 3 u.4). Ausgekleidet ist der Hypopharynx von einem mehrschichtigen unverhornten Plattenepithel.

Der Hypopharynx ist reichlich mit submucösen Lymphgefäßen versorgt. Der lymphatische Abfluß erfolgt in die angrenzenden parapharyngealen, retropharyngealen und jugulodigastrischen Lymphknoten.

Diese Anordnung von lymphatischem Gewebe hat eine hohe Lymphknotenmetastasierung bei Tumoren im Hypopharynx zur Folge.

1.4. Diagnostik des Hypopharynx-Carcinoms

1.4.1. Anamnese

Am Anfang der Diagnostik von Hypopharynxerkrankungen steht, wie bei allen Erkrankungen, die Anamnese. Bei der anamnestischen Erhebung sollte ganz besonderes Gewicht auf die Erfragung exogener Krankheitsursachen gelegt werden. Erfragt sollten werden: Unfälle (z.B. Verätzungen durch Säuren oder Laugen), Rauchgewohnheiten, kanzerogenen Noxen am Arbeitsplatz; thermische Noxen (z.B. immer wiederkehrende Wärmeschädigungen des Schleimhautepithels durch zu heiße Speisen/Getränke), Alkoholkonsum, physikalische Noxen (z.B. Bestrahlung von Kehlkopfpapillomen, tuberculösen Halslymphknoten, Strumen ect., die auch längere Zeit, 15 Jahre und noch länger zurückliegen), chronische Entzündungen der Schleimhäute usw. Negative Antworten sollten ebenso dokumentiert werden wie im positiven Sinne beantwortete Fragen. Beim anamnestischen Gespräch äußern sich Symptome wie Heiserkeit, Atemnot und Schluckbeschwerden oft schon ohne spezielle Untersuchung.

1.4.2. Inspektion und Palpation

An die Anamnese schließen sich Inspektion und Palpation an. Von außen sind meist nur deutliche Schwellungen sichtbar, während bei der Palpation etwaige Deformitäten, die im Hautniveau liegen, abgetastet werden können; es lassen sich Unregelmäßigkeiten der Bewegungen beim Schlucken erkennen. Durch Tumoren, Lymphknoten oder andere Veränderungen hervorgerufene Schwellungen können genauer erfaßt werden.

1.4.3. Indirekte Laryngoskopie

Die Kehlkopfspiegelung ist besonders geeignet, um sich einen groben Überblick über die glottischen und supraglottischen Strukturen zu verschaffen. Weiter gelingt es, die Funktion der Stimmbänder bei Respiration und Phonation zu überprüfen. Eine genaue Bestimmung der tieferen Verhältnisse im Larynx-Pharynx-Bereich ist allerdings mit der Methode sehr schwierig.

1.4.4. Direkte Laryngoskopie

Eine genauere Betrachtung des Kehlkopfs ist mit Hilfe des Laryngoskops möglich. Man kann mit diesem Instrument den gesamten Hypopharynx, alle Kehlkopfanteile sowie die Trachea in wahrer Größe und Relation der Strukturen überblikken.

1.4.5. Mikrolaryngoskopie

Durch die Benutzung eines selbsttragenden Laryngoskops in Verbindung mit einem Mikroskop kann eine Detailbetrachtung der Larynx- und Pharynxstrukturen und deren Veränderungen erfolgen. Mit dieser Methode ist es möglich, unter direkter Sicht Probeexcisionen zu entnehmen.

1.4.6. Röntgenuntersuchung

Kontrastbreipassage

Beim Hypopharynx-Carcinom gibt die Beobachtung der Kontrastbreipassage vor dem Röntgenschirm einen guten Überblick über die Ausdehnung der Geschwulst und etwaige Verdrängungen des Larynx.

1.4.7. Probeexcision

Die Probeexcision dient dazu, genauere Aussagen über die histologische Struktur einer krankhaften Veränderung zu erhalten. Sie ist unerläßlich bei der Diagnose von Carcinomen, wird aber auch bei chronisch entzündlichen Prozessen und bei unklaren Schleimhautveränderungen als diagnostisches Hilfsmittel angewandt.

2. Untersuchungsergebnisse und Diskussion der Ergebnisse

2.1. Jahrgang der stationären Aufnahme, Alters- und Geschlechtsverteilung, Ätiologie, Symptome, Verschleppungszeit und Überlebensraten bezogen auf das Alter der Patienten.

2.1.1. Ergebnisse

2.1.1.1. Jahrgang der stationären Aufnahme

Seit 1969 werden in der Hals-Nasen-Ohren Klinik der Universität Tübingen sämtliche Patienten, die an einem Tumor erkranken und in die Klinik aufgenommen werden, in der sogenannten Tumorkartei zusammengefaßt. Dieser Tumorkartei konnten 77 Krankenakten von Patienten entnommen werden, die in der Zeit zwischen Januar 1969 und Oktober 1980 wegen eines Hypopharynx-Carcinoms behandelt wurden. Wie aus Abbildung 5 hervorgeht, hat die Zahl der Patienten mit einem Hypopharynx-Carcinom im Laufe der letzten elf Jahre erheblich zugenommen.

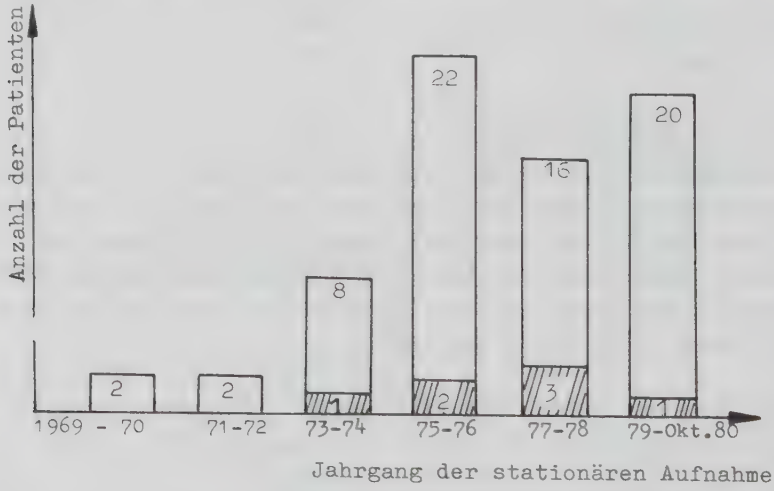


Abb. 5: Einteilung der im Beobachtungszeitraum an einem Hypopharynx-Ca behandelten Patienten nach dem Jahrgang ihrer stationären Aufnahme
□ männlich ▨ weiblich

2.1.1.2. Altersverteilung

Die Altersverteilung aller Patienten, die an einem Hypopharynx-Carcinom erkrankten, weist, wie Abbildung 6 zu entnehmen ist, ein Maximum zwischen dem 41. und 60. Lebensjahr auf. Der jüngste Patient war 37 Jahre, der älteste 83 Jahre alt. Das Durchschnittsalter der männlichen Patienten betrug 57 Jahre, das Durchschnittsalter der weiblichen Patienten lag bei 59 Jahren.

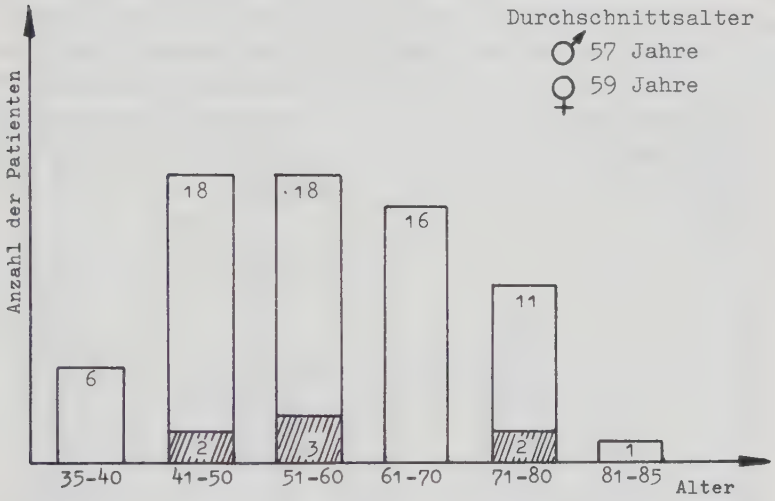


Abb. 6: Altersverteilung bei Diagnosestellung aller, in der HNO-Klinik Tübingen in den Jahren Jan. 1969 bis Okt. 1980 an einem Hypopharynx-Ca behandelten Patienten. ▭ männlich ▨ weiblich

2.1.1.3. Geschlechtsverteilung

Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus 70 Männern und 7 Frauen. Dies entspricht einem Frauenanteil von 9 % bzw. einem Geschlechtsverhältnis von männlich : weiblich von 10 : 1.

♂ : ♀ = 10 : 1

2.1.1.4. Ätiologie

Rauchen und Alkohol

Die Rauch- und Trinkgewohnheiten der Patienten wurden in der HNO-Klinik nur spärlich dokumentiert. Durch internistische Untersuchungen wurde die Anamnese diesbezüglich sowie in vielen anderen Punkten vervollständigt. Wie Abbildung 7 veranschaulicht, wurde bei 37 Patienten ein Alkohol- oder Tabakabusus bzw. sowohl Alkohol- als auch Tabakabusus festgestellt. Über die täglich aufgenommene Menge an Alkohol und dem täglichen Tabakkonsum lagen keine genauen Unterlagen vor. Bei 6 von 77 Patienten (= 8%) allerdings war ein excessiver Alkoholabusus mit Polyneuropathie und/oder Lebercirrhose usw. bekannt. Das Durchschnittsalter der Raucher lag bei 57 Jahren. Patienten mit einem erhöhten Alkoholkonsum waren durchschnittlich 54 Jahre alt.

Abb. 7: Die Abbildung zeigt den absoluten und relativen Anteil der Patienten mit Alkohol- bzw. Tabakabusus.
männlich weiblich

Radiatio

Verschiedene Autoren (Schindel u. Castoriano 1972; Taylor 1977; Stell 1978; Glasenapp 1979 usw.) weisen auf strahleninduzierte Hypopharynx-Carcinome hin. In den gesamten Krankenakten fanden sich keine Hinweise, die auf ein strahlen-

induziertes Hypopharynx-Ca schließen ließen. Bei einem Patienten wurde 3 Jahre vor Diagnosestellung des Hypopharynx-Ca ein Stimmbandpolyp excidiert; die damalige histologische Untersuchung ergab keine Malignität.

Familiäre bzw. individuelle Disposition

Bei den in der HNO-Klinik Tübingen behandelten Patienten fanden sich keine Aufzeichnungen über familiäre Häufungen von Krebserkrankungen. Erwähnenswert erscheint, daß bei 5 von 77 Patienten (= 6 %) das Hypopharynx-Carcinom ein Zweittumor war. Abbildung 8 zeigt, welche Tumorerkrankungen dem Hypopharynx-Ca vorausgegangen sind und das Alter des Patienten zum Zeitpunkt der jeweiligen Diagnosestellung.

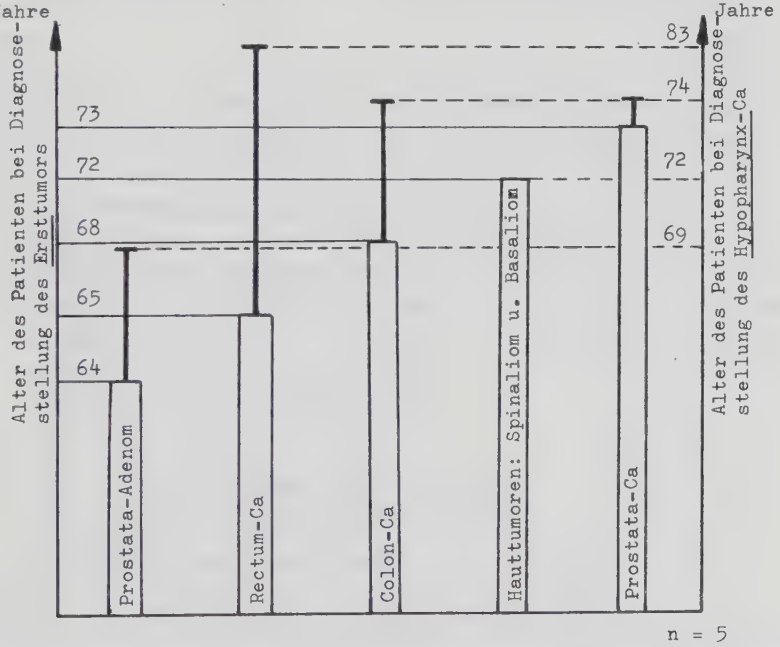


Abb. 8: Absoluter Anteil der Patienten mit einem Zweittumor und deren Altersangabe zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

Für eine aussagekräftige Schlußfolgerung allerdings sind die vorliegenden Fallzahlen zu gering, zumal, wenn man das Alter der Patienten und die Art der Erkrankung im Zusammen-

hang betrachtet. Die als Ersttumoren diagnostizierten Krebsarten besitzen ihre größte Inzidenz im höheren Lebensalter. So ist ab dem 60. Lebensjahr die Mehrzahl der Männer Prostata-Adenomträger. Beim Prostata-Carcinom steigt die Morbidität nach dem 55. Lebensjahr sprunghaft an. Die bevorzugte Altersgruppe des Colon- bzw. Rectum-Carcinoms liegt bei Männern und Frauen über 40 Jahren, besonders jedoch zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr. Spinaliome treten ebenfalls in erster Linie bei älteren Menschen (zwischen 50 und 80 Jahren) auf. Das Durchschnittsalter der hier untersuchten Patienten mit einem Zweittumor betrug bei Diagnosestellung des Ersttumors 68 und bei Diagnosestellung des Hypopharynx-Carcinoms 74 Jahre.

Blutgruppen

Stell und Kell stellten 1970 eine statistisch signifikante Häufung der Blutgruppe 0 bei Patienten mit einem Hypopharynx-Carcinom fest. An Hand der zur Verfügung stehenden Unterlagen konnten nur von 20 Patienten die Blutgruppen zu einer Untersuchung, wie Stell und Kell sie durchgeführt hatten, herangezogen werden; d.h. nur bei einem Viertel der Patienten war die Blutgruppe dokumentiert. Tabelle 3 gibt Auskunft über die Verteilung der Blutgruppen im untersuchten Patientenkollektiv und stellt die Normalwerte gegenüber.

Blutgruppe	0	A	B	AB
Männer	6	10	1	-
Frauen	-	3	-	-
Total	6 (30%)	13 (65%)	1 (5%)	-
Normal	43%	46%	7%	4%

Tab. 3: Absolute und relative Häufigkeit der Blutgruppen.

Infolge dieser geringen Fallzahlen konnte das Ergebnis von Stell und Kell weder bestätigt noch verworfen werden.

Sozio-ökonomische bzw. -kulturelle Faktoren

Bei der Durchsicht der Krankenakten fällt eine fast schichtspezifische Morbiditätshäufung auf. So waren Arbeiter und Handwerker mit 52% am stärksten vertreten. Ihnen folgte

die Gruppe der Rentner mit 31%. Eine Untersuchung nach Berufsgruppen ergibt wie in Tabelle 4 zusammengestellt folgende Verteilung:

21 % (Hilfs-)Arbeiter
31 % Rentner (darunter 2 ätylisch bedingte Frührentner)
31 % Handwerker (davon 13 Bauhandwerker)
7 % Metzger/Köche
8 % Angestellte
1 % Akademiker
1 % Hausfrauen

Tab. 4: Relativer Anteil der Berufsgruppen/Rentner am untersuchten Patientenkollektiv.

2.1.1.5. Symptome

Halsknotenschwellungen waren die häufigsten Symptome, die Patienten bei ihrer Erkrankung angaben. Die nächst häufigsten Symptome, die auftraten, wären Schluckbeschwerden und Heiserkeit. Erst an vierter Stelle klagten Patienten über Schluckschmerzen und/oder über ins Ohr ausstrahlende Halsschmerzen. Weitere Symptome und ihre relative Häufigkeit können der Tabelle 5 entnommen werden.

Symptome und ihre relative Häufigkeit	
Halsknotenschwellung	60 %
Schluckbeschwerden	49 %
Heiserkeit	31 %
Schluckschmerzen/Halsschmerzen, die bis ins Ohr ausstrahlen	16 %
Halsschmerzen ohne Ausstrahlung	7 %
Atemnot	5 %
Fremdkörpergefühl/Druckgefühl im Hals/Halsperforation (d.h. nach außen exulceriert) und Globusgefühl je	2 %

Tab. 5: Relative Häufigkeit der Symptome

2.1.1.6. Verschleppungszeit

Die Verschleppungszeit, definiert als die Zeit, die vergeht zwischen dem Auftreten des Initialsymptoms und dem Behandlungsbeginn setzt sich zusammen aus der patientenbedingten und iatrogenbedingten Verschleppungszeit. Die Mehrheit der Patienten stellte sich (bzw. wurde vorgestellt)

erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung in der Hals-Nasen-Ohren Klinik vor. Die Dauer vom Auftreten der ersten Symptome bis zum Behandlungsbeginn variierte von 2 Monaten bis zu 4 Jahren im extremsten Fall. Im Durchschnitt vergingen 6,5 Monate zwischen Initialsymptom und Behandlungsbeginn. In der Regel betrug die Zeit von Diagnosestellung bis Behandlungsbeginn 2-3 Wochen. Aus der Anamnese ging meist nicht eindeutig hervor, ob die zum Teil doch sehr lange Verschleppungszeit patienten- oder iatrogenbedingt war. In 3 Fällen allerdings konnte iatrogenes Verschulden nachgewiesen werden. So wurde bei einem Patienten eine bestehende Heiserkeit 2 Monate erfolglos mit konservativen Mitteln zu behandeln versucht. Im 2. Fall wurden wechselnde Schluckbeschwerden mit "Gurgelmitteln" über einen längeren Zeitraum erfolglos behandelt. Beim 3. Patienten wurden die Symptome vom Hausarzt ebenfalls nicht in dem erforderlichen Maße, wie es nötig gewesen wäre, ernst genommen, denn als der Patient in der HNO-Klinik Tübingen vorgestellt wurde, konnten hier nur noch mit Palliativmaßnahmen die letzten 4 Lebenswochen erleichtert werden.
In 3 weiteren Fällen dauerte es vermutlich infolge mangelhafter Biopsietechnik cirka 2 Monate bis zur Diagnosestellung und damit zum Behandlungsbeginn. In allen 3 Fällen stand der klinische Befund nicht im Einklang mit dem pathohistologischen Befund. So wurde bei 2 Patienten 2-mal im Abstand von 4 Wochen und beim 3. Patient 4-mal im Abstand von 3 Wochen eine PE entnommen. Als endlich die Verdachtsdiagnose auch pathohistologisch gesichert war, mußte 2-mal ein T3- und 1-mal ein T4-Tumor diagnostiziert werden.
Eine Abhängigkeit zwischen der Verschleppungszeit und den Stadien I-IV konnte nicht festgestellt werden, was sicher mit der hohen und frühzeitigen Metastasierung (siehe Tab. 20) der Hypopharynx-Carcinome zusammenhängt. Dagegen bestand deutlich ein Zusammenhang zwischen der Ausdehnung des Primärtumors und der Verschleppungszeit. So konnten 60% der T1/T2-Tumoren und nur 34% der T3/T4-Tumoren bei Patienten diagnostiziert werden, bei denen die Verschleppungszeit nicht länger als 3 Monate betrug.

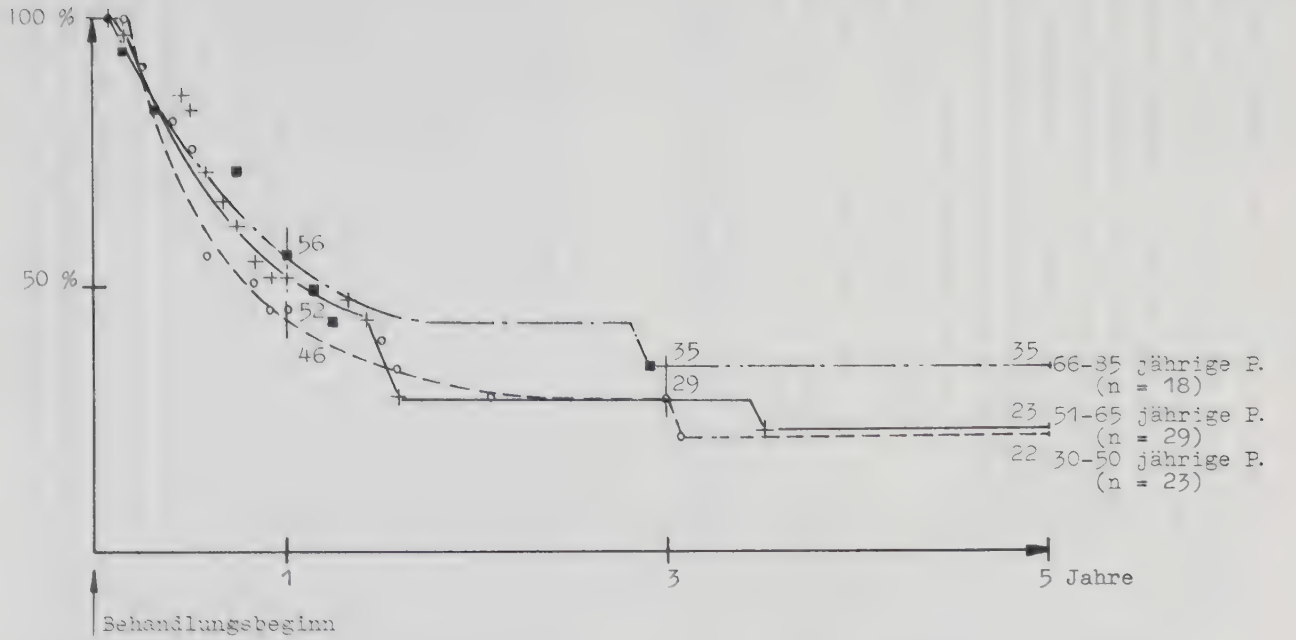


Abb. 9: Überlebenskurven in Abhängigkeit von verschiedenen Altersgruppen.

2.1.1.7. Überlebensraten bezogen auf das Alter der Patienten

Während es bei den Plattenepithel-Carcinomen mit zunehmendem Alter der Patienten nur eine geringe Verschiebung zu ungunsten der höher differenzierten Carcinome gab (siehe Tab. 15), konnte keine Korrelation zwischen dem Patientenalter und den Stadien I-IV festgestellt werden (siehe Tab. 21). Aus diesem Grunde wurde eine Untersuchung der Überlebensraten für verschiedene Altersklassen, mit folgenden Ergebnissen (siehe dazu Abb. 9), durchgeführt:

	1-jahres	3-jahres	5-jahres Überlebensrate
30-50-jährige P.	46 %	29 %	22 %
51-65-jährige P.	52 %	29 %	23 %
66-85-jährige P.	56 %	35 %	35 %

Demnach kann, bei den hier behandelten Patienten, eine leichte Verbesserung der Überlebensraten mit zunehmendem Alter beobachtet werden.

2.1.2. Diskussion der Ergebnisse

Abbildung 5 zeigt deutlich, daß die Zahl der Erkrankungen an einem Hypopharynx-Carcinom in den letzten 10 Jahren sprunghaft angestiegen ist. Es mag sein, daß die Fallzahlen vor 1969 auch im Einzugsbereich der Hals-Nasen-Ohren Klinik Tübingen etwas höher lagen,als Abbildung 5 veranschaulicht, und damit ein stärkeres Ansteigen erscheinen läßt. Dies ist möglicherweise auf eine lückenhafte Registrierung vor Bestehen der "Tumorkartei" zurückzuführen. Die Tendenz aber, an einem Hypopharynx-Carcinom zu erkranken ist eindeutig steigend, in dieser Hinsicht stimmen die hier gewonnenen Zahlen mit denen in der Literatur überein.

Das Maximum der Erkrankungen lag in der vorliegenden Arbeit zwischen dem 41. und 60. Lebensjahr. Dieses Ergebnis stimmt mit den Angaben von PANDHI et al 1975 überein. Bei anderen Autoren, wie OLOFSSON und NOSTRAND 1973, SHAH et al 1976 und RAZACK et al 1977 liegt das Maximum der Altersver-

teilung zwischen dem 51. - 70. Lebensjahr. Das Durchschnittsalter der Männer lag bei 57, das der Frauen bei 59 Jahren. OLOFSSON 1973 und N'EMETH 1976 ermittelten ein Durchschnittsalter für Männer von 59 bzw. 65 Jahren und für Frauen von 60 bzw. 58 Jahren.

Wie aus allen Literaturangaben hervorgeht, dominiert das männliche Geschlecht beim Hypopharynx-Carcinom. Der Anteil des weiblichen Geschlechts variiert stark von Autor zu Autor. So berichtet INOUE 1973 von einem Verhältnis, männlichen zu weiblichen Patienten, von 2 : 1, bei SHAH 1976 betrug das Geschlechtsverhältnis 4,3 : 1, bei N'EMETH 1976 13 : 1 und bei RAZACK et al 1977 6 : 1. In der vorliegenden Studie wurde ein Verhältnis der männlichen zu weiblichen Hypopharynx-Patienten von 10 : 1 ermittelt. Eine signifikante Zunahme des Frauenanteils konnte weder beim Literaturstudium noch bei den hier in den letzten 10 Jahren behandelten Patienten festgestellt werden.

Starkes Rauchen und Trinken von Alkoholika sind mit der Ätiologie des Hypopharynx-Carcinoms in Zusammenhang gebracht worden (VINCENT + MARCHETTA 1963; LARSSON et al 1975), die genaue Rolle aber, die Tabak und Alkohol bei der Entstehung des Hypopharynx-Carcinoms spielen, ist bis jetzt noch nicht erforscht worden. Sicher ist, daß starkes Trinken und Rauchen unter den Patienten mit einem Hypopharynx-Ca häufiger ist als bei der übrigen Bevölkerung, da stimmen die in der vorliegenden Arbeit gewonnenen Erkenntnisse mit denen anderer Autoren (STELL 1973, OLOFSSON 1973, LARSSON et al 1975) überein. In dem hier untersuchten Patientenkollektiv befanden sich wie Abbildung 7 veranschaulicht 9 % starke Raucher, 19 % mit deutlich erhöhtem Alkoholkonsum und 17 % waren sowohl Raucher als auch "Trinker". Diese Zahlen lassen aber nicht unbedingt die Schlußfolgerung zu, daß Tabak und Alkohol die Hauptursache bei der Pathogenese des Hypopharynx-Ca's darstellen; da die Inzidenz des Hypopharynx-Carcinoms nicht in dem Maße zugenommen hat, wie die enorme Zunahme des Tabak- und Alkoholkonsums in den letzten Jahren. Auch ist der Frauenanteil nicht

signifikant angestiegen, obwohl sich die Frauen, in Bezug auf Rauch- und Trinkgewohnheiten, weitgehend den Männern angepaßt haben.
Ein weiterer Punkt der im Zusammenhang mit der Ätiologie des Hypopharynx-Carcinoms auffällt, ist die Schichtzugehörigkeit der Patienten. 52 % waren Arbeiter und Handwerker, 7 % Metzger und Köche, 31 % Rentner (leider ohne Berufsangabe) usw.(siehe Tabelle 4). Man kann also davon ausgehen, daß 2/3 der Patienten der Arbeiterschicht angehören, dies läßt den Verdacht auf eine schichtspezifische Morbidität aufkommen. In wieweit die Schichtzugehörigkeit bei der Pathogenese des Hypopharynx-Carcinoms tatsächlich eine Rolle spielt (Inhalationsnoxen am Arbeitsplatz, mangelnde Hygiene, usw.), konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht geklärt werden. Aber ganz sicher spielte die soziale Schichtzugehörigkeit in vielen Fällen beim Verlauf der Erkrankung eine Rolle. Die Mehrheit der Patienten (92%) kamen erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung (III u. IV) in die HNO-Klinik zur Behandlung ihres Tumorleidens, nicht immer nur iatrogen bedingt, wie im vorliegenden Krankengut in 3 Fällen sicher feststeht. KRAMER und SIEGRIST (1973) konnten nachweisen, daß 4 Faktoren des Krankheitsverhaltens, nämlich 1. Symptomaufmerksamkeit, 2. die präventive Einstellung, 3. das Ausmaß medizinischen Wissens und 4. die soziale Distanz zum Arzt mit der Schichtzugehörigkeit korrelieren. Je höher der soziale Status, desto besser sind die Komponenten des Krankheitsverhaltens ausgebildet. Diese Feststellungen entsprechen den hier gemachten Beobachtungen. Bei vielen Patienten lag eine Symptomtoleranz vor, die kaum zu glauben ist: so litt ein Patient 6 Monate an Schluckbeschwerden und erst als er keine festen Speisen mehr schlucken konnte, suchte er (kachektisch) den Hausarzt auf. Ein anderer Patient klagte seit 2 Jahren über langsam zunehmende Heiserkeit. Als sich eine Aphonie einstellte ging der Patient endlich zum Arzt. Ein weiterer Patient hatte 4 Jahre lang langsam wachsende Knötchen an der rechten Halsseite beobachtet. Er konsultierte erst den Arzt,als sich sein Allgemeinzustand verschlechterte und Gewichtsver-

lust auftrat. Diese Beispiele stehen für eine ganze Reihe weiterer Patienten und lassen nur den Schluß zu, daß bei einem Großteil dieser Patienten die Aufmerksamkeit gegenüber Äußerungen des eigenen Leibes als auch gegenüber Krankheitszeichen stark herabgesetzt ist. Dies mag in vielen Fällen durch Alkoholgenuß in reichlichem Maße bedingt oder verstärkt sein.

Symptomtoleranz ist sicher ein Grund für die fortgeschrittenen Tumorstadien zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, ein weiterer Grund ist, daß frühe Tumorstadien oft asymptomatisch verlaufen (PANDHI 1975, SHAH et al 1976, ect.) bzw. initiale Symptome nicht so charakteristisch sind und oft vom Arzt wie auch vom Patienten übersehen werden (INOUE 1973) und so zu einer Verzögerung in der Diagnosestellung führen. Bei 7 Patienten verursachte der Primärtumor keine Symptome, Halsknotenschwellungen führten erst zur Tumorsuche; in allen 7 Fällen hatte die Erkrankung entweder das Stadium III oder IV erreicht. Bei einem weiteren Patienten, der wegen einer anderen Erkrankung operiert worden war, kam es nach der OP zu einem blutigen Auswurf. Als Grund für die Blutung wurde ein Hypopharynx-Ca, Stadium III, ausgemacht. Das heißt, bei 10% der hier untersuchten Patienten hatte die Erkrankung das Stadium III bzw. IV erreicht ohne daß der Primärtumor irgendwelche Beschwerden verursacht hatte.

NORRIS (1972), der sich mit der Problematik der Therapiemißerfolge beschäftigt hatte, stellte fest, daß prädisponierende Faktoren für das Mißlingen der Behandlung von Hypopharynx- und Larynxcarcinomen oft in einer späten Diagnosestellung zu suchen sind. Sechs Punkte machte er im Wesentlichen für eine verspätete Diagnose verantwortlich: 1. Nichterkennen der Wichtigkeit der Symptome wie Heiserkeit, Dysphagie oder Halsbeschwerden, 2. flüchtige indirekte Laryngoskopie oder Mißlingen der direkten Spiegelung, 3. falsche Interpretation der lokalen Verhältnisse und Unterlassung einer Biopsie, als Mittel zur Bestätigung oder Widerlegung der Diagnose, 4. mangelhafte Biopsietechnik, 5. Un-

terlassung einer zweiten Biopsie in manchen Fällen, wenn sich die erste als negativ erwies und 6. inadäquates follow up, wo die Diagnose nicht feststeht.
Wie wichtig eine Früherkennung und damit Frühbehandlung eines Hypopharynx-Carcinoms für das weitere Schicksal eines Patienten ist, machen die Überlebenskurven in den Abbildungen 17 - 19 deutlich; Patienten mit einem T2-Tumor besaßen mit 42% die beste 5-jahres Überlebensrate (die Überlebensrate der T1-Tumoren ist mit n = 5 sicher nicht repräsentativ).

2.2. Lokalisation

2.2.1. Ergebnisse

Von den 77 Patienten im beobachteten Zeitraum konnte bei 60 (= 78 %) der Ausgangsherd des Tumors eindeutig dem Hypopharynx zugeordnet werden, davon war bei 13 Patienten (= 17 %) der Tumor noch auf den Hypopharynx beschränkt, bei 47 Patienten (= 61 %) hatte der Tumor bereits auf benachbarte Regionen übergegriffen. Bei weiteren 17 Patienten (= 22 %) war der Entstehungsort nicht mehr eindeutig dem Hypopharynx zuzuordnen; entweder weil der Tumor bei Diagnosestellung Ausmaße angenommen hatte, die dies verhinderten, oder weil der Tumor im Grenzbereich zwischen dem Hypopharynx und einer benachbarten Region entstanden war. Tumoren, deren Entstehungsort dem Hypopharynx zugeordnet werden konnte, die sich aber über 2 oder mehr Bereiche erstreckten und/oder sogar auf benachbarte Regionen übergegriffen hatten, wurden als multiregionale Tumoren bezeichnet. Tumoren, bei denen es weder klinisch noch histopathologisch möglich war, den präzisen Ursprung im Pharynx festzustellen, wurden als überregionale Tumoren bezeichnet. Die Gruppe der überregionalen Tumoren setzte sich wie folgt zusammen:

- 10 Hypopharynx-Mesopharynx-Carcinome
- 2 Hypopharynx-Epiglottis-Carcinome
- 3 Hypopharynx-Epiglottis-Zungengrund-Carcinome
- 1 Hypopharynx-Zungengrund-Carcinom
- 1 Hypopharynx-Larynx-Carcinom

	rechts	Mitte	links	re.-li.	
Postcricoid-bezirk n= 1	-	1 = 2 %	-	-	2%
Hinterwand n= 2	-	1 = 2 %	1 = 2%	-	4%
Sinus piri-formis n=24	15 = 25%	-	8 = 13%	1 = 2%	40%
multiregional n=33	12 = 20%	-	14 = 23%	7 = 12%	55%
n = 60	27 = 45%	2 = 4 %	23 = 38%	8 = 14%	100%

Tab. 6: Absoluter und relativer Anteil der verschiedenen Hypopharynx-Lokalisationen.

	rechts	Mitte	links	re.-li.	
überregionale Tumoren n = 17	8 = 47%	-	7 = 41%	2 = 12%	100%

Tab. 7: Absoluter und relativer Anteil der verschiedenen Pharynxlokalisationen überregionaler Tumoren.

Wie aus Tabelle 6 zu entnehmen ist, war bei den reinen Hypopharynx-Carcinomen in den meisten Fällen (= 55%) der genaue Entstehungsort nicht mehr festzustellen. Von den Tumoren, bei denen eine Bestimmung des Entstehungsortes noch möglich war, war der Sinus piriformis mit 40 % die häufigste Lokalisation. In weitem Abstand folgten die Hypopharynx-Hinterwand mit 4 % und die Postcricoidregion mit 2 %.

Ferner ist Tabelle 6 und 7 zu entnehmen, daß sowohl bei den reinen Hypopharynx-Carcinomen als auch bei den überregionalen Carcinomen die rechte gegenüber der linken Pharynxhälfte um 7 % bzw. 6 % häufiger betroffen war. Ein signifikanter Häufigkeitsunterschied zwischen rechter und linker Pharynxseite, läßt sich jedoch in beiden Gruppen nicht erkennen, da in 14 % bzw. 12 % der Fälle entweder rechter und linker Sinus piriformis befallen waren oder aber der Tumor sich über die ganze Breite des Hypopharynx erstreckte.

Das TNM-System, wie von der UICC vorgeschlagen, wurde für die Klassifikation der Tumoren eingesetzt.

	T 1	T 2	T 3	T 4	
Postcricoid-bezirk n= 1	-	-	1	-	1
Hinterwand n= 2	-	1	1	-	2
Sinus piri-formis n=24	4 = 17 %	7 = 29 %	11 = 46%	2 = 8 %	24
multiregio-nal n=33	-	5 = 15 %	25 = 76%	3 = 9 %	33
überregiona-le TU n=17	1 = 6 %	1 = 6 %	11 = 65%	4 =24 %	17
n = 77	5 = 6 %	14 = 18 %	49 = 64%	9 =12 %	77

Tab. 8: Absolute und relative Häufigkeit der T-Kategorie bezogen auf die jeweilige Lokalisation.

	N 0	N 1	N 2	N 3	
Postcricoid-bezirk n= 1	1 = 100%	-	-	-	1
Hinterwand n= 2	2 = 100%	-	-	-	2
Sinus piri-formis n=24	9 = 38%	8 = 33%	1 = 4%	6 = 25%	24
multiregio-nal n=33	8 = 24%	9 = 27%	4 = 12%	12 = 37%	33
überregiona-le TU n=17	3 = 18%	10 = 59%	-	4 = 23%	17
n = 77	23 = 30%	27 = 35%	5 = 6%	22 = 29%	77

Tab. 9: Absolute und relative Häufigkeit der N-Kategorie bezogen auf die jeweilige Lokalisation.

Wie aus Tabelle 8 hervorgeht, ergab sich innerhalb der T-Kategorie folgende Verteilung: für das Postcricoid-Ca Stadium T3; für die beiden Hinterwandcarcinome je einmal Stadium T2 und T3; für die Sinus piriformis-Carcinome T1= 17%, T2=29%, T3=46% und T4=8%; für die multiregionalen

Carcinome: T1=0, T2=15%, T3=76% und T4=9% und für die überregionalen Carcinome: T1=6%, T2=6%, T3=65% und T4=24%. Erwartungsgemäß nahmen die frühen Stadien T1 und T2 bei den multi- und überregionalen Carcinomen gegenüber den Sinus piriformis-Carcinomen ab, wohingegen die späten Stadien T3 und T4 zunahmen.

Wie Tabelle 9 veranschaulicht, fanden sich bei 54 von 77 Patienten (=70%) ein positiver Halslymphknotenbefund. Die Patienten mit einem Postcricoid- oder Hinterwand-Ca befanden sich, in allen 3 Fällen, im Stadium N0. Während bei den Sinus piriformis-Ca der Anteil des Stadiums N0 noch bei 38% lag, ging er bei den multiregionalen Ca auf 24% und bei den überregionalen Ca auf 18% zurück. Dementsprechend stiegen die Stadien N1 - N3 von 62% (N1 = 33%, N2 = 4%, N3 = 25%) bei den Sinus piriformis-Ca auf 76% (N1 = 27%, N2 = 12%, N3 = 37%) bei den multiregionalen Ca und erreichten bei den überregionalen Ca 82% (N1 = 59%, N3 = 23%).

Die häufigste topographische Lokalisation befallener, unilateraler und bilateraler, Lymphknoten war die obere, vor dem M. sternocleidomastoideus gelegene Halsregion und zwar mit 67%, 48% und 64% bei den Sinus piriformis-, multiregionalen- und überregionalen Carcinomen. Die untere, ebenfalls vor dem M.sternocleidomastoideus gelegene Halsregion war bei allen Carcinomlokalisationen am wenigsten betroffen. Ein Überblick über die Topographie befallener Lymphknoten gibt Abbildung 10 (a-c) auf Seite 27.

Fernmetastasen wurden bei 2 Patienten mit dem Stadium T3N3 diagnostiziert; hierbei handelte es sich um eine Leber- bzw. Lungenmetastase. In beiden Fällen wurde der Primärtumor als multiregional eingestuft.

Der Anteil der fortgeschrittenen Stadien III und IV ist, wie es sich auch schon in den Tabellen 8 und 9 abzeichnet, in der Gruppe der überregionalen Carcinome mit 100% am höchsten. Wie aus Tabelle 10 hervorgeht, sind die Stadien III und IV aber auch in den Gruppen der multiregionalen mit 94% und in der Gruppe der Sinus piriformis-Carcinomen mit 88% recht hoch vertreten. Entsprechend liegen die An-

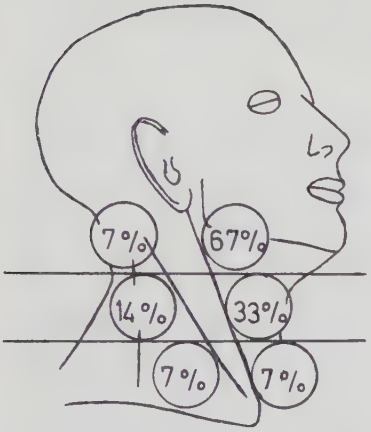


Abb. 10a: Sinus piriformis-Tumoren n = 15

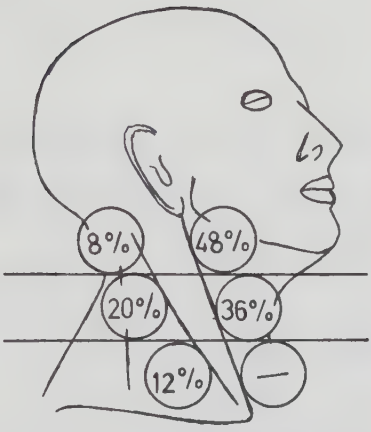


Abb. 10b: multiregionale Tumoren n = 25

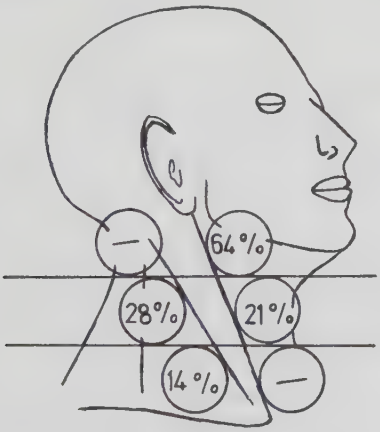


Abb. 10c: überregionale Tumoren n = 14

Abb. 10: Topographie, mit Angaben zur relativen Häufigkeit der befallenen Lymphknoten entsprechend den Tumorlokalisationen.

teile der frühen Stadien I und II mit 12% bei den Sinus piriformis-Ca und mit 6% bei den multiregionalen Ca sehr nieder. Das Postcricoid-Ca befand sich im Stadium III, die beiden Hinterwand-Ca im Stadium II bzw. III.

	I	II	III	IV	
Postcricoid-bezirk n= 1	-	-	1 = 100%	-	1
Hinterwand n= 2	-	1 = 50%	1 = 50%	-	2
Sinus piriformis n=24	1 = 4%	2 = 8%	13 = 54%	8 = 34%	24
multiregional n=33	-	2 = 6%	12 = 36%	19 = 58%	33
überregionale TU n=17	-	-	10 = 59%	7 = 41%	17
n = 77	1 = 1,5%	5 = 6,5%	37 = 48%	34 = 44%	77

Tab. 10: Absolute und relative Häufigkeit der Stadien I - IV bezogen auf die Tumorlokalisation

Eine Untersuchung über die Zunahme der fortgeschrittenen Stadien III und IV in cranio-caudaler Richtung erbrachte kein aussagekräftiges Ergebnis, da zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der Ursprung des Primärtumors nur noch bei 12 Patienten (=16%) entweder der Pars superior oder inferior des Hypopharynx zugeordnet werden konnte. Von diesen 12 war bei 5 Patienten der Tumor in der pars inferior lokalisiert und hatte 3-mal das Stadium II und 2-mal das Stadium IV erreicht; demgegenüber hatten die 7 Tumoren in der pars superior 1-mal das Stadium I, 5-mal das Stadium III und 1-mal das Stadium IV erreicht. Bei den restlichen 84% hatte der Tumor bereits beide Hypopharynxabschnitte befallen.

Die Carcinome der Hinterwand und Postcricoidregion waren Plattenepithelcarcinome vom verhornenden Typ. Bei den Sinus piriformis- und multiregionalen Carcinomen bildeten die gut- bis geringer differenzierten Plattenepithelcarcinome mit 15 von 24 (= 63%) bzw. 23 von 33 (=70%) zahlenmäßig die stärkste Gruppe. Der Anteil der nicht verhornenden und entdifferenzierten Plattenepithelcarcinome betrug im Sinus piriformis-Bereich 37% und bei den multiregionalen Ca 30%; das heißt der Anteil der nicht verhornenden und entdifferenzierten Ca lag bei den Sinus piriformis Ca um 7% höher als bei den multiregionalen Ca. Eine ganz andere Zusammensetzung ergab sich bei den überregionalen Carcinomen, hier waren die nicht verhornenden Plattenepithelcarcinome mit 47% deutlich stärker vertreten als bei den übrigen Tumorlokalisationen. In 41% der Fälle lag ein verhornendes oder geringgradig verhornendes Plattenepithel-Ca vor. Ferner wurde in 2 Fällen (=12%) ein Lymphoepitheliales-Carcinom bzw. ein Non-Hodgkin-Lymphom vom centroblastischen Typ diagnostiziert.

	ver-hornend	geringgr. verhorn.	nicht verhorn.	ent-differ.	Non-Hodgkin Lympho-Ca	
Postcricoid-bezirk (n=1)	1	-	-	-	-	1
Hinterwand (n=2)	2	-	-	-	-	2
Sinus piri-formis (n=24)	8 = 34%	7 = 29%	7 = 29%	2 = 8%	-	24
multiregio-nal (n=33)	10 = 31%	13 = 39%	5 = 15%	5 = 15%	-	33
überregiona-le Ca (n=17)	4 = 23%	3 = 18%	8 = 47%	-	2 = 12%	17
n = 77	25 = 32%	23 = 30%	20 = 26%	7 = 9%	2 = 3%	77

Tab. 11: Absolute und relative Häufigkeit der histopathologischen Befunde bezogen auf die Tumorlokalisation.

	Lokal-rezidiv	Halsknoten-rezidiv	Fern-metastasen	Persistenz
Postcricoid-bezirk n= 1	-	-	-	1
Hinterwand n= 2	-	-	-	1
Sinus piri-formis n=24	6 = 25%	3 = 13%	4 = 17% (Lunge)	4 = 17%
multiregio-nal n=33	16 = 48%	7 = 21%	3 = 9% (Lunge/Skelett)	6 = 18%
überregionale TU n=17	7 = 41%	3 = 18%	1 = 6% (Lunge)	2 = 12%
n = 77	29 = 38%	13 = 17%	8 = 10%	14 = 18%

Tab. 12: Absolute und relative Häufigkeit von Lokal- und Halsknotenrezidiven sowie von Fernmetastasen und persistenten Tumoren.

In Tabelle 12 sind unter der Bezeichnung Persistenz auch die Tumoren erfaßt, die sich nicht primär als strahlenresistent erwiesen, sondern bei denen eine Unterbrechung der Behandlung (infolge starker Strahlenreaktion oder durch Ausbleiben des Patienten) zu einer Persistenz des Tumors geführt hatte.

Der Anteil der Lokalrezidive zeigt in Bezug auf die Lokalisation (Ausbreitung) des Tumors signifikante Unterschiede. So ist der Anteil der Lokalrezidive bei den multiregionalen Ca mit 48% nahezu doppelt so hoch wie bei den Sinus piriformis-Ca mit 25%. Bei den überregionalen Ca betrug der Anteil der Lokalrezidive 41%.

Während die Halsknotenrezidive bei den multiregionalen Ca mit 21% und bei den überregionalen Ca mit 18% häufiger auftraten als bei den Sinus piriformis-Ca mit 13%, erlitten Patienten mit einem Sinus piriformis-Ca häufiger Fernmetastasen (17%) als Patienten mit einem multiregionalen Ca (9%) oder überregionalen Ca (6%).

Bei den Sinus piriformis- und multiregionalen Carcinomen

erwiesen sich 17% bzw. 18% und bei den überregionalen 12% als persistent. Die Carcinome der Hinterwand und Postcricoidregion konnten infolge der zu geringen Fallzahlen leider nicht mit zum Vergleich herangezogen werden.
Am Ende des Erfassungszeitraumes waren die Patienten mit einem Postcricoid- oder Hinterwand-Ca nicht mehr am Leben. Die echte Überlebenszeit betrug für den Patienten mit dem Postcricoid-Ca 5 Monate. Die beiden Patienten mit einem Hinterwand-Ca besaßen eine echte Überlebenszeit von 3 und 60 Monaten, wobei letzterer nicht tumorbedingt verstarb. Tabelle 13 und die Überlebenskurven in Abbildung 11 veranschaulichen deutlich die Unterschiede in der 1-, 3- und 5-jahres Überlebensrate. So liegen sämtliche Überlebensraten für das Sinus piriformis-Ca erheblich über denen der multi- und überregionalen Carcinome. Während bei den multi- und überregionalen Ca die 1-jahres Überlebensrate noch fast gleich ist, fällt die 3- und 5-jahres Überlebensrate der multiregionalen Ca gegenüber denen der überregionalen Ca deutlich ab. Demnach hatten die multiregionalen Ca eindeutig die schlechteste Prognose. Die durchschnittliche 1-, 3- und 5-jahres Überlebensrate für alle Patienten lag bei 53%, 32% und 26%.

	1-jahres Überlebensrate	3-jahres Überlebensrate	5-jahres Überlebensrate
Postcricoid-bezirk n= 1	- zu geringe Fallzahlen -		
Hinterwand n= 2	- zu geringe Fallzahlen -		
Sinus piriformis n=22	75%	53%	38%
multiregional n=29	40%	15%	15%
überregionale Ca n=16	44%	26%	26%
n = 70	53%	32%	26%

Tab. 13: Überlebensraten bezogen auf die Tumorlokalisation

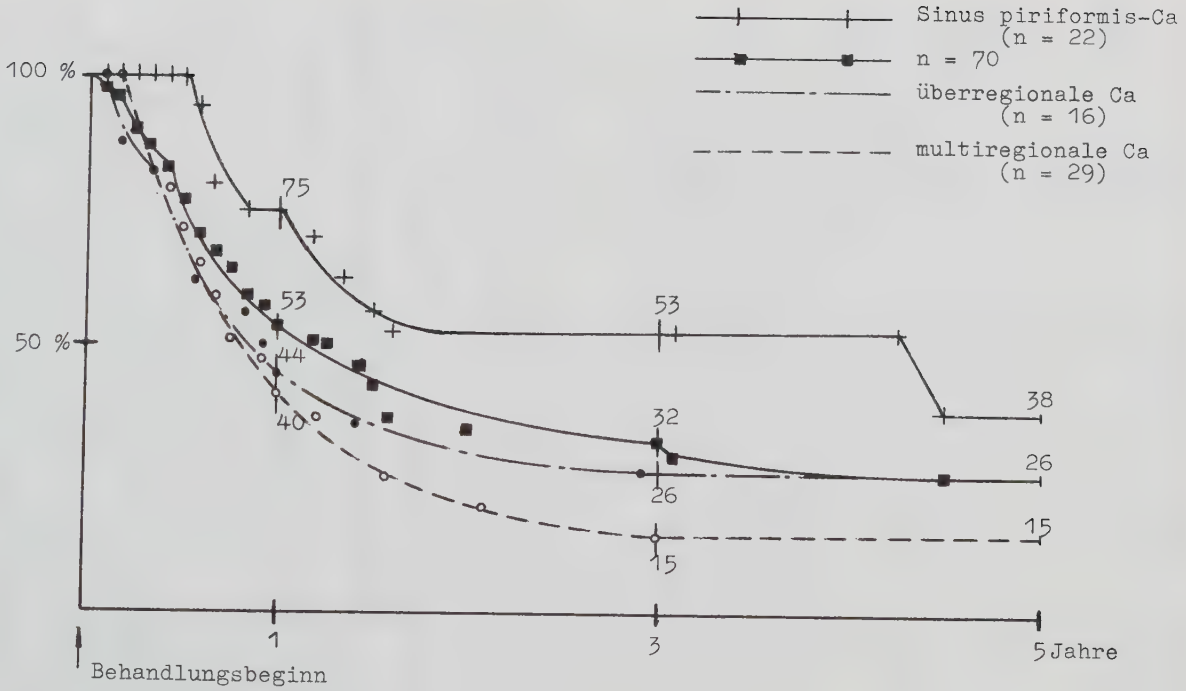


Abb. 11: Überlebenskurven in Abhängigkeit von der Lokalisation des Primärtumors.

7 Patienten wurden nicht mit zur Berechnung der Überlebensraten herangezogen, 6 davon waren nicht behandelt worden (entweder weil sie vor dem geplanten Behandlungsbeginn starben oder aber eine Behandlung, weil nicht mehr sinnvoll, abgelehnt wurde) beim 7. handelte es sich um ein Rezidiv eines Tonsillencarcinoms.

2.2.2. Diskussion der Ergebnisse

Bei den meisten Tumoren, 33 von 60 (=55%), die klinisch und histologisch gesichert vom Hypopharynx ausgingen, war zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der genaue Entstehungsort nicht mehr festzustellen. Von den Tumoren, bei denen der genaue Entstehungsort bekannt war, bildeten in Übereinstimmung mit den Literaturangaben (INOUE 1973, PANDHI 1975, RAZACK 1977 usw.) die Sinus piriformis-Ca mit 24 von 27 (89%) zahlenmäßig die stärkste Gruppe. Bezüglich der Häufigkeit der Hinterwand- und Postcricoid-Carcinome variieren die Angaben von Autor zu Autor. So stellten z.B. SHAH (1976), RAZACK (1977),usw. ein Überwiegen der Hinterwand-Ca gegenüber dem Postcricoid-Ca fest, während bei INOUE(1973), van BERGE (1974), usw. das Postcricoid-Ca häufiger auftraten. In der vorliegenden Studie konnte bei 2 Hinterwand-Carcinomen und einem Postcricoid-Ca keine Wertung vorgenommen werden.
Während bei den Sinus piriformis-Ca der rechte Sinus im Verhältnis 1,9 : 1 häufiger befallen war als der linke, war bei den multiregionalen Ca die linke gegenüber der rechten Hypopharynxseite im Verhältnis von 1,2 : 1 häufiger befallen. Bei den überregionalen Ca lag dann wieder ein Rechts- zu Linksverhältnis von 1,1 : 1 vor. Demnach läßt sich, außer bei den Sinus piriformis-Ca, wo sich eine statistisch nicht absicherbare Rechtsbetonung ergibt, bei den multi- und überregionalen Ca kein bevorzugter Befall des rechten gegenüber dem linken Pharynx erkennen. Übereinstimmend berichten die Autoren DALLEY (1968), LARSSON (1975), PANDHI (1975), STELL (1978), usw. in ihren Publikationen von einem Überwiegen des weiblichen Geschlechts

bei den Postcricoid-Ca, wogegen bei den Sinus piriformis- und Hinterwand-Carcinomen das männliche Geschlecht dominiert. Da nur ein diagnostisch gesichertes Postcricoid-Ca unter den hier untersuchten Patienten vorkam, dies allerdings bei einer Frau, konnte eine Untersuchung bezüglich der Geschlechtsverteilung bei den einzelnen Hypopharynxlokalisationen nicht durchgeführt werden.
Die Kategorien T1 und T2 waren naturgemäß häufiger bei den Tumoren,deren Entstehungsort noch festzustellen war. So hatten die Kategorien T1 und T2 bei den Sinus piriformis-Ca einen Anteil von 46% wogegen sie bei den multiregionalen Ca nur noch mit 15% und bei den überregionalen Ca mit 12% vertreten waren. In der Literatur wird übereinstimmend die Ansicht vertreten, daß die Metastasierungsfrequenz des Hypopharynx-Carcinoms in der Regel vom histologischen Differenzierungsgrad, (siehe dazu Punkt 2.3. Histologie), der Ausdehnung (siehe dazu Punkt 2.4. TNM) und der Lokalisation abhängig ist. So hat schon PIETRANTONI bei seinen Untersuchungen von 1948 - 1955 über Hypopharynx-Ca eine Lymphknotenbeteiligung von 77,7% bei den Sinus piriformis-Ca vorgefunden, eine deutlich geringere Metastasierungsrate zeigten die Postcricoid- und Hinterwand-Ca mit 50%. PANDHI (1975), Silver (1977) und andere Autoren berichteten von ähnlichen Ergebnissen. BRUGERE (1980) stellte an 434 Patienten mit einem Sinus piriformis-Ca bei 76% der Patienten cervicale Lymphknotenmetastasen fest. Beim eigenen Krankengut betrug die Lymphknotenbeteiligung bei den Sinus piriformis-Ca 62%. Diese hohe Metastasierungsfrequenz mag damit zusammenhängen, daß im Sinus piriformis mehr lymphatisches Gewebe als in den anderen Bezirken des Hypopharynx vorkommt. Leider konnten auch hier keine Vergleiche, bezüglich der Metastasierungsfrequenz, der einzelnen Hypopharynxlokalisationen miteinander angestellt werden. In dieser Studie lag auch bei den multi- und überregionalen Carcinomen eine hohe Lymphknotenbeteiligung (76% bzw. 82%) vor.

Die Mehrheit aller Lymphknotenmetastasen befanden sich homolateral. Die obere Halsregion war sowohl bei den Sinus

piriformis-Ca (74%) als auch bei den multiregionalen (56%) und überregionalen Carcinomen (64%) die am häufigsten befallene Region. Ihr folgt die mittlere Halsregion mit 47%, 56% und 49% bei den Sinus piriformis-, multi- und überregionalen Carcinomen, während die untere Halsregion bei allen Gruppen am wenigsten betroffen war. Ebenso war festzustellen, daß die Region vor dem M.sternocleidomastoideus häufiger befallen war als die hinter dem Muskel gelegene.

Während bei den Sinus piriformis-Ca mit 15 von 24 (=63%) und bei den multiregionalen Ca mit 23 von 33 (=70%) die höher differenzierten Plattenepithel-Carcinome (verhornend und geringgradig verhornend) überwiegten,betrug der Anteil der nicht verhornenden Plattenepithel-Ca bei den überregionalen Ca (8 von 17 =) 47%. Weiterhin fand sich unter den überregionalen Ca ein lymphoepitheliales Carcinom und ein Non-Hodgkin-Lymphom. Die 3 Carcinome der Hinterwand und des Postcricoid-Bereichs waren ebenfalls Plattenepithel-Ca vom verhornenden Typ.
Auffallend war sowohl bei den Sinus piriformis-Ca als auch bei den multi- und überregionalen Ca die Rezidiv- und Metastasenhäufigkeit sowie der hohe Anteil persistierender Tumoren. So hatten 17 von 24 = 72% ein rezidivierendes und/oder fernmetastasierendes oder ein persistierendes Sinus-piriformis-Carcinom. Bei den multi- und überregionalen Ca lag dieser Anteil mit 96% bzw. 77% noch höher. Als Erklärung dafür, daß bei den Sinus piriformis-Ca die Fernmetastasenrate mit 17% nahezu doppelt bzw. 3-mal so hoch war wie bei den multi- bzw. überregionalen Ca mit 9% und 6%, mag die Tatsache von Bedeutung sein, daß Patienten mit einem Sinus piriformis-Ca eine höhere Überlebensrate besaßen und damit ihre Fernmetastasen noch erlebten.
Fortgeschrittene Stadien bei Diagnosestellung und eine hohe Rezidiv- sowie Metastasierungsrate erklären die im Allgemeinen schlechte Prognose der Hypopharynx-Carcinome.
In Tabelle 14 wurde, trotz einem von Autor zu Autor unterschiedlich selektiertem Krankengut, unterschiedlicher Therapiearten sowie verschiedener statistischer Verfahren

zur Berechnung von Überlebensraten, versucht, die Behandlungsergebnisse mehrerer Autoren gegenüberzustellen.

	Unkorrigierte Überlebensraten		
	1-Jahres	3-Jahres	5-Jahres
Bryce 1970	-	18,7%	16,9%
-Sinus pirif.Ca	-	21,8%	18,9%
-Postcricoid-Ca	-	11,4%	7,1%
-Hinterwand -Ca	-	17,6%	22,2%
Inoue 1973	59%	31%	24%
-Sinus pirif.Ca	64%	32%	26%
-Postcricoid-Ca	54%	28%	21%
-Hinterwand -Ca	53%	31%	23%
van Berge 1974	-	-	11%
Shah 1976	-	-	25,9%
Briant 1977	-	25%	20%
-Sinus pirif.Ca	-	27%	22%
-Postcricoid-Ca	-	30%	22%
-Hinterwand -Ca	-	22%	16%
Carpenter 1977	-	52%	47%
-Sinus pirif.Ca	-	44%	-
-Hinterwand- Ca	-	22%	-
HNO-Klinik Tübingen 1980	53%	32%	26%
-Sinus pirif.Ca	75%	53%	38%

Tab. 14: Zusammenstellung von Behandlungsergebnissen verschiedener Autoren.

2.3. Histologie

2.3.1. Ergebnisse

In allen 77 Fällen wurde die Tumordiagnose durch eine histopathologische Untersuchung gesichert und so die Malignität, Zelltyp und Differenzierungsgrad des Primärtumors festgestellt. Bis auf ein lymphoepitheliales Carcinom und ein Non-Hodgkin-Lymphom vom centroblastischen Typ handelte es sich ausschließlich um Plattenepithelcarcinome verschiedener Differenzierungsgrade. Den Anteil der verschiedenen Differenzierungsgrade der Plattenepithelcarcinome gibt Abbildung 12 wieder.

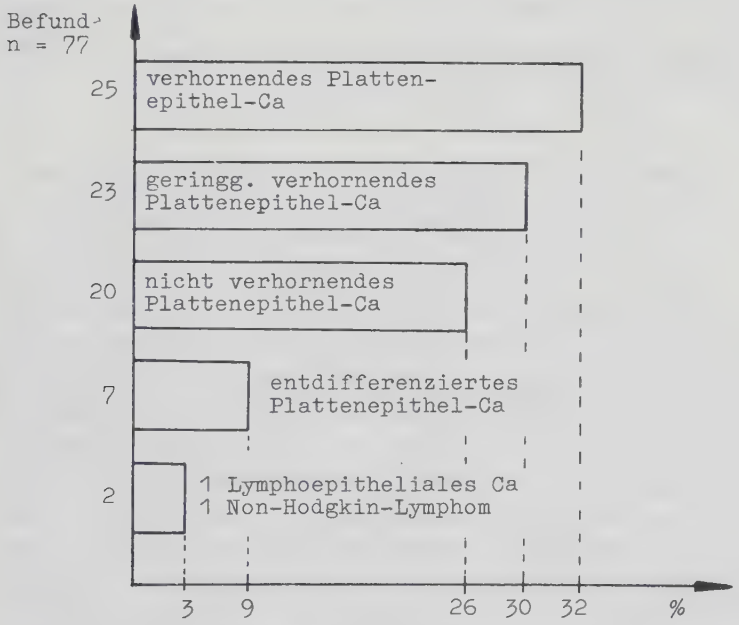


Abb. 12: Absoluter und relativer Anteil der verschiedenen histopathologischen Befunde am Gesamtkollektiv.

Die Plattenepithel-Ca waren überwiegend von einem höheren Differenzierungsgrad, so betrug der Anteil der verhornenden Ca 32% und der geringgradig verhornenden Carcinome

30%, während die nicht verhornenden oder gar entdifferenzierten Carcinome nur einen Anteil von insgesamt 35% besaßen.

Alter	verhornend	geringgrad. verhornend	nicht verhornend	entdifferenziert
30-40 Jahre n = 5	2 = 40%	2 = 40%	1 = 20%	-
41-50 Jahre n = 20	8 = 40%	8 = 40%	3 = 15%	1 = 5%
51-60 Jahre n = 21	8 = 38%	5 = 24%	6 = 29%	2 = 9%
61-70 Jahre n = 16	3 = 19%	5 = 31%	7 = 44%	1 = 6%
71-85 Jahre n = 13	4 = 31%	3 = 23%	3 = 23%	3 = 23%

Tab. 15: Absoluter und relativer Anteil der verschiedenen Differenzierungsgrade der Plattenepithelcarcinome bezogen auf das Alter der Patienten.

Wie aus Tabelle 15 zu entnehmen ist, besteht eine statistisch nicht absicherbare Tendenz zu einer Abnahme der höher differenzierten (verhornend und geringg.verhornend) Carcinome mit zunehmendem Alter der Patienten und zwar von 80% bei den 30-40-jährigen auf 50% bzw. 54% bei den Patienten im 7. bzw. 8. und 9. Dezenium. Gleichzeitig nehmen die nicht verhornenden bzw. entdifferenzierten Carcinomen in den höheren Altersklassen, von 20% bei den 30-40-jährigen auf 46% bei den 71-85-jährigen Patienten, zu. Ein Zusammenhang zwischen dem Differenzierungsgrad der Plattenepithelcarcinome und dem T-Status des Primärtumors zum Zeitpunkt der Diagnosestellung konnte, wie Tabelle 16 zeigt, nicht entdeckt werden. Auffallend war allerdings, einerseits der sehr hohe Anteil (96%) der fortgeschrittenen T3- und T4-Stadien bei den geringgradig verhornenden Plattenepithelcarcinomen; andererseits waren in der Gruppe der entdifferenzierten Plattenepithelcarcinome die frühen T1- und T2-Stadien mit 58% am höchsten.

	T 1 n=5	T 2 n=15	T 3 n=46	T 4 n=9	
verhornend n = 25	2 = 8%	6 = 24%	13 =52%	4 = 16%	25=100%
geringgr. verhornend n = 23	-	1 = 4%	20 =87%	2 = 9%	23=100%
nicht verhornend n = 20	1 = 5%	6 = 30%	10 =50%	3 = 15%	20=100%
ent-differenz. n = 7	2 = 29%	2 = 29%	3 =42%	-	7=100%
n = 75	5	15	46	9	75

Tab. 16: Absolute und relative Häufigkeit der verschiedenen T-Stadien, bezogen auf den Differenzierungsgrad der Plattenepithel-Carcinome.

	N 0 n=23	N 1 n=26	N 2 n=5	N 3 n=21	
verhornend n = 25	9 = 36%	8 = 32%	2 = 8%	6 = 24%	25=100%
geringgr. verhornend n = 23	8 = 35%	6 = 26%	2 = 9%	7 = 30%	23=100%
nicht verhornend n = 20	3 = 15%	9 = 45%	1 = 5%	7 = 35%	20=100%
ent-differenz. n = 7	3 = 43%	3 = 43%	-	1 = 14%	7=100%
n = 75	23	26	5	21	75

Tab. 17: Absolute und relative Häufigkeit der verschiedenen N-Stadien, bezogen auf den Differenzierungsgrad der Plattenepithel-Carcinome.

Wie Tabelle 17 veranschaulicht, bestanden beim verhornenden Plattenepithel-Carcinom in 64% der Fälle schon bei Diagnosestellung zervikale Lymphknotenmetastasen; beim

geringgradig verhornenden Plattenepithel-Ca betrug dieser Anteil 65%, erreichte mit 85% beim nicht verhornenden Plattenepithel-Carcinom ein Maximum und ging dann beim entdifferenzierten Carcinom wieder auf 57% zurück.
Entsprechend den Ergebnissen aus den Tabellen 16 und 17 ergibt sich, wie in Abbildung 13 dargestellt, folgender Zusammenhang zwischen dem Differenzierungsgrad der Plattenepithel-Carcinome und den Stadien I-IV, die eine Zusammenfassung der TNM-Kategorien darstellen: während der Anteil der Stadien I und II bei den verhornenden-, geringgradig verhornenden- und nicht verhornenden Plattenepithel-Carcinomen mit 8%, 4% und 5% nahezu gleich bleibt, steigt er bei den entdifferenzierten Carcinomen auf 29% an. Das Stadium III zeigt mit abnehmendem Differenzierungsgrad der Plattenepithel-Carcinome eine fallende Tendenz von 52% bei den verhornenden Ca auf 45% bei den nicht verhornenden Ca und schließlich auf 42% bei den entdifferenzierten Carcinomen. Gleichzeitig nimmt das Stadium IV von 40% bei den verhornenden Plattenepithel-Carcinomen auf 50% bei den nicht verhornenden Carcinomen zu und fällt dann wieder bei den entdifferenzierten Carcinomen auf 29% ab. Aufgrund zu geringer Fallzahlen konnten diese Ergebnisse statistisch nicht gesichert werden. Fernmetastasen waren bei je einem Patienten aus der Gruppe der geringgradig verhornenden bzw. nicht verhornenden Plattenepithel-Ca aufgetreten. Das lymphoepitheliale Carcinom mit T3 N1 M0 hatte das Stadium III und das Non-Hodgkin-Lymphom mit T3 N3 M0 das Stadium IV erreicht. Um den statistischen Vergleich zu vereinfachen, wurde das Non-Hodgkin-Lymphom nicht wie üblicherweise nach dem Ann-Arbor-System sondern ebenfalls nach dem TNM-System klassifiziert.
Sowohl bei den Fernmetastasen als auch bei den regionären Halsrezidiven ist mit abnehmendem Differenzierungsgrad der Plattenepithel-Carcinome eine, statistisch nicht absicherbare, steigende Tendenz zu verzeichnen, siehe dazu Tabelle 18. Die Anzahl der regionären Halsrezidive lag mit 17%, die der Fernmetastasen mit 4% beim verhornenden Plattenepithel-Carcinom am niedrigsten, beim entdifferenzierten Ca mit je 33% am höchsten. Auch die Lokalrezidive traten mit abnehmendem

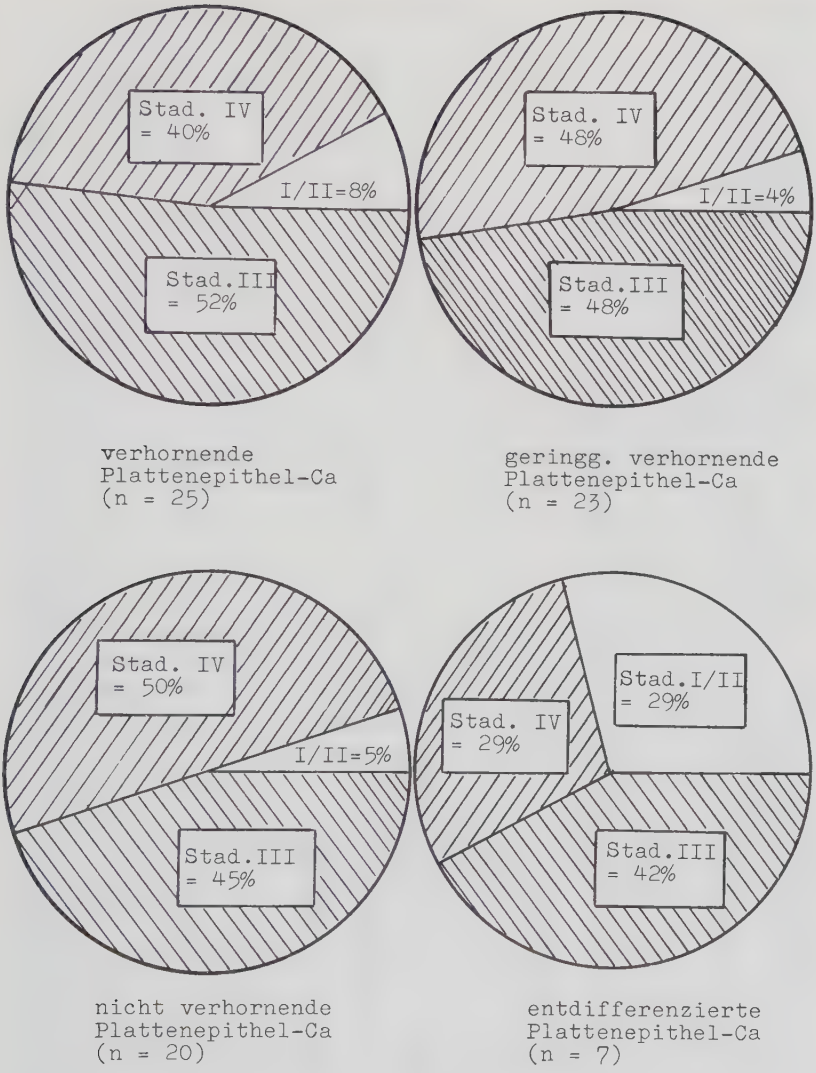


Abb. 13: Absoluter und relativer Anteil der Stadien I/II bis IV bezogen auf den Differenzierungsgrad der Plattenepithel-Carcinome.

	Lokalrezidiv	regionäres Hals-Lk-rezidiv	Fern-metastasen	rezidivfrei	persistie-rende Tumoren
verhornendes Plattenepith.-Ca n = 23	9 = 39 %	4 = 17 %	1 = 4 %	7 = 30 %	5 = 22 %
geringg.verhorn. Plattenepith.-Ca n = 19	8 = 42 %	3 = 16 %	2 = 11 %	3 = 16 %	4 = 21 %
nicht verhorn. Plattenepith.-Ca n = 20	10 = 50 %	4 = 20 %	3 = 15 %	6 = 30 %	3 = 15 %
entdifferenz. Plattenepith.-Ca n = 6	2 = 33 %	2 = 33 %	2 = 33 %	2 = 33 %	1 = 16,5 %
lymphoepith.-Ca n = 1	-	-	-	1	-
Non-Hodgkin-L. n = 1	-	-	-	-	1

Tab. 18: Absolute und relative Häufigkeit von Rezidiven, Metastasen, rezidivfreien Patienten und persistierende Tumoren, bezogen auf den pathohistologischen Befund. Unbehandelte Patienten sowie ein Patient mit einem Rezidiv eines Tonsillen-Ca's im Hypopharynx wurden nicht berücksichtigt.

Differenzierungsgrad der Plattenepithel-Ca, wenn man einmal von den entdifferenzierten Ca absieht, häufiger auf. So traten beim verhornenden-, geringgradig verhornenden- und nicht verhornenden Plattenepithel-Carcinom in 39%, 42% und 50% der Fälle Lokalrezidive auf. Ein Zusammenhang zwischen Rezidivfreiheit und Differenzierungsgrad der Plattenepithel-Ca war nicht zu erkennen, mit Ausnahme der geringgradig verhornenden Ca (16%) waren in allen anderen Gruppen die Werte (30-33%) nahezu gleich. Bei den persistierenden Tumoren deutete sich dagegen mit abnehmendem Differenzierungsgrad eine abnehmende Tendenz an. Die Ergebnisse ließen sich auch hier statistisch infolge der zu geringen Fallzahlen nicht absichern; ferner werden die Ergebnisse in ihrer Aussagekraft dadurch eingeschränkt, daß einerseits Patienten mit den Stadien III und IV (siehe Abb.19) nur eine 3-jahres Überlebensrate von 42% bzw. 8% besaßen und somit aufgrund der kurzen Überlebenszeit ihr mögliches Rezidiv bzw. ihre Fernmetastasen nicht mehr erlebten, andererseits ein beachtlicher Prozentsatz, 10 von 37 Patienten = 27%, ein lokales- und/oder regionäres Rezidiv und/oder Fernmetastasen bekamen.
Die Frage nach einem Zusammenhang zwischen Differenzierungsgrad der Plattenepithel-Carcinome und Geschlecht der Patienten mußte, ebenfalls infolge zu geringer Fallzahlen, unbeantwortet bleiben.

	1-jahres Überlebensrate	3-jahres Überlebensrate	5-jahres Überlebensrate
verhornend n = 23	53%	36%	29%
geringg.verhornend n = 19	42%	16%	11%
nicht verhornend n = 20	55%	37%	37%
entdifferenziert n = 6	63%	21%	21%

Tab. 19: Überlebensraten, bezogen auf den Differenzierungsgrad der Plattenepithel-Carcinome.

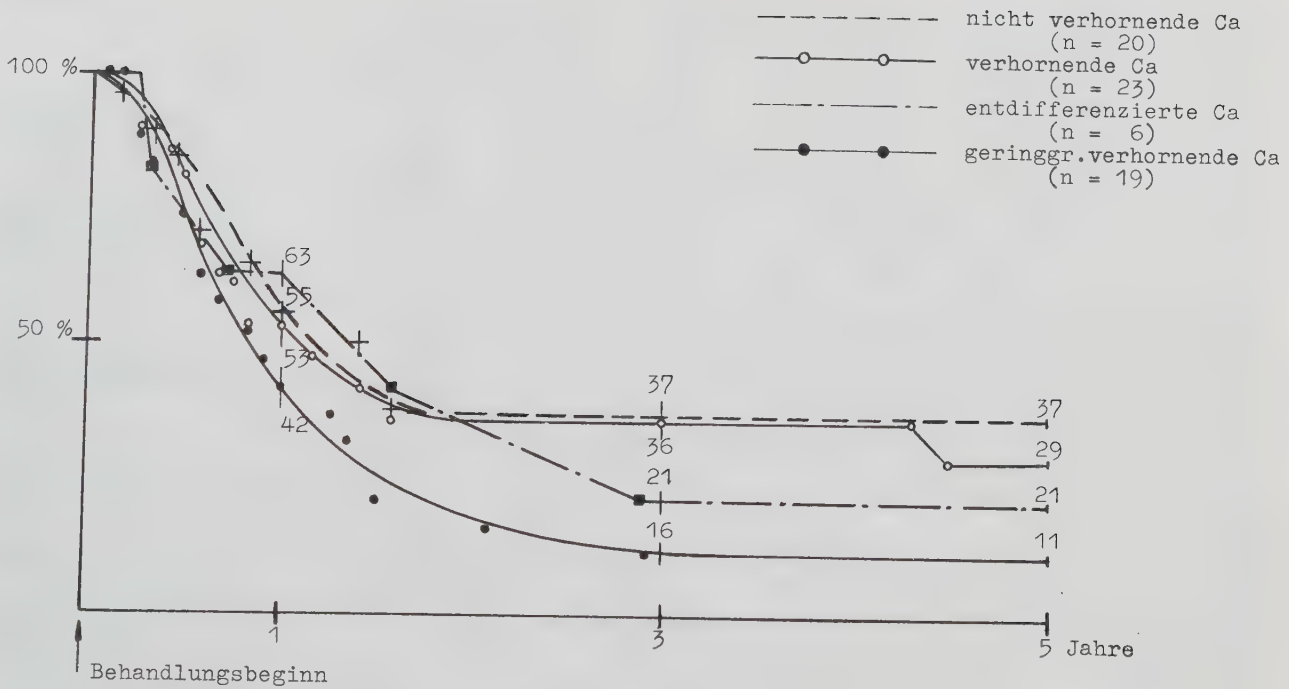


Abb. 14: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad der Plattenepithel-Carcinome.

Der Patient mit dem lymphoepithelialen Ca besitzt eine zensierte Überlebenszeit von 105 Monaten, dagegen besaß der Patient mit dem Non-Hodgkin-Lymphom eine echte Überlebenszeit von 2 Monaten. Wie aus Tabelle 19 und Abb. 14 hervorgeht, hatten Patienten mit einem nicht verhornenden Plattenepithel-Carcinom die beste, mit einem verhornenden Plattenepithel-Ca die zweitbeste Prognose. So lag die 1-, 3- und 5-jahres Überlebensrate der nicht verhornenden Ca bei 55% und dann gleichbleibend bei 37%, die der verhornenden Ca bei 53%, 36% und 29%. Patienten mit einem entdifferenzierten Plattenepithel-Ca hatten zwar die beste 1-jahres Überlebensrate (63%), die 3- und 5-jahres Überlebensrate fiel dann mit 21% gegenüber den verhornenden und nicht verhornenden Ca deutlich ab. Den ungünstigsten Verlauf hatte die Überlebenskurve der geringgradig verhornenden Plattenepithel-Ca, hier lag die 5-jahres Überlebensrate bei 11%.

2.3.2. Diskussion

Bei 75 der 77 Hypopharynx-Tumoren (=97%) handelte es sich um Plattenepithel-Carcinome. Diese Prozentangabe stimmt mit den in der Literatur angegebenen Werten überein. In 2 Fällen lag der Erkrankung ein lymphoepitheliales Carcinom bzw. ein Non-Hodgkin-Lymphom zugrunde. Beim Plattenepithel-Carcinom handelt es sich um einen infiltrierend wachsend malignen Tumor, der entsprechend seinem Differenzierungsgrad als verhornend, geringgradig verhornend, nicht verhornend und entdifferenziert eingestuft wird. Die Mehrzahl der hier untersuchten Plattenepithel-Ca, 48 von 75 = 64%, besaßen einen höheren (verhornend bzw. geringg. verhornend) Differenzierungsgrad. Während Autoren wie LEDERMANN (1967), HIROTO (1969), PANDHI (1976) usw. sogar von noch höheren Anteilen, 85% 90% und 86%, der höher differenzierten Plattenepithel-Ca in ihrem Krankengut berichteten, überwiegen bei SHERLOCK (1971), OLOFSSON (1973) und anderen Autoren die niederen Differenzierungsgrade (nicht verhornend bzw.

entdifferenziert). OLOFSSON wies allerdings noch darauf hin, daß die von ihm untersuchten Postcricoid-Ca höher differenziert waren.
Bei der Auswertung der Ergebnisse (Tab. 15-19 und Abb. 12-14) hat sich gezeigt, daß eine Aussage über den Differenzierungsgrad eines malignen Plattenepithel-Carcinoms in mehrfacher Hinsicht eine gewisse Bedeutung besitzt. Folgende Tendenzen deuteten sich an: 1. mit zunehmendem Alter der Patienten nahmen die höher differenzierten Ca ab, die geringer- und entdifferenzierten Ca nahmen dagegen zu. 2. Geringer differenzierte Ca zeigten sich agressiver als höher differenzierte Ca und metastasierten frühzeitig. 3. Mit abnehmendem Differenzierungsgrad nahm das Stadium IV zu. 4. Mit abnehmendem Differenzierungsgrad traten lokale und regionäre Rezidive sowie Fernmetastasen häufiger auf und 5. reagierten geringer differenzierte Carcinome auf Strahlen sensibler als höher differenzierte Ca. Als Erklärung für das Abweichen der entdifferenzierten Ca von dieser Tendenz in den Tabellen 17 und 18 (Lokalrezidive) sowie in Abb. 13 mögen folgende Gründe entscheidend sein: zum einen geringe Fallzahlen in dieser Gruppe mit einem hohen Anteil von T1- und T2-Tumoren (58%) zum anderen die Schwierigkeiten, die sich ergeben, wenn man den Differenzierungsgrad eines Tumors als Einteilungsprinzip nimmt, weil zwischen einigen charakteristischen Formen fließende Übergänge bestehen. Es kam häufig vor, daß im gleichen Tumor höher differenziertes oder nur gering differenziertes Tumorgewebe nebeneinander vorhanden waren.
Ähnliche Korrelationen zwischen Differenzierungsgrad der Plattenepithel-Ca und Metastasierung, Strahlensensibilität sowie Überlebensrate stellten auch die Autoren JAFFEE (1931), SHAH (1976), SESSIONS (1976) und FERLITO (1976) fest. In der Studie von SHAH zeigte zwar der Differenzierungsgrad des Primärtumors keine signifikante Auswirkung auf das Stadium der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, korrelierte jedoch mit der 5-jahres Überlebensrate. So hatten gut differenzierte Carcinome eine Überlebensrate

von 33%, geringer differenzierte Ca von 23% und entdifferenzierte Ca von 16%. SESSIONS stellte in seinem Krankengut eine signifikante Zunahme positiver Lymphknotenbefunde bei abnehmendem Differenzierungsgrad des Primärtumors fest. Traten bei den gut differenzierten Ca in 40% der Fälle Lymphknotenmetastasen auf, so waren es bei den geringer differenzierten Ca schon 62%. Außerdem korrelierten bei SESSIONS die Differenzierungsgrade mit den Überlebensraten, während bei den in der Pars inferior des Hypopharynx gelegenen gut differenzierten Ca die Heilungsrate noch 43% betrug, sank sie auf 31% bei den mäßig differenzierten Ca und auf 20% bei den nicht differenzierten Ca. Bei der Behandlung geringer- und nicht differenzierten Carcinome im oberen Hypopharynx ergaben sich durchweg Mißerfolge. FERLITO stellte ebenfalls in seiner Studie eine Korrelation zwischen Differenzierungsgrad und Inzidenz zervikaler Lymphknotenmetastasen sowie den Überlebensraten fest. Möglicherweise durch die Vielgestalt der histologischen Bilder und durch die zahlreichen Zwischenstufen bedingt, trifft man beim Studium der Literatur nicht immer eine einheitliche Terminologie an. Viele Kliniker/Pathologen haben ihre eigene Einteilung, ein Vergleich der Ergebnisse ist deshalb nicht immer problemlos.

Die Überlebensraten in der vorliegenden Studie korrelierten nur bedingt mit dem Differenzierungsgrad der Plattenepithel-Carcinome. Wahrscheinlich hängt das schlechte Abschneiden der geringgradig differenzierten Ca einerseits mit dem vergleichsweise hohen Anteil (21%) persistierender Tumoren und andererseits mit der niederen Rate (16%), die niedrigste von allen Gruppen, rezidivfreier Patienten ab. Diese niedere Rate rezidivfreier Patienten ist wiederum möglicherweise die Folge des hohen Anteils der T3- und T4-Tumoren (96%), dem höchsten Anteil aller Gruppen. Das gleiche, nur in umgekehrtem Sinn (hoher Anteil rezidivfreier Patienten (30%) bei niederem Anteil persistierender Tumoren (15%)) mag für das relativ gute Abschneiden der nicht verhornenden Plattenepithel-Ca verantwortlich sein.

Wie groß der Einfluß von Rezidiven bzw. persistierenden Tumoren auf die Überlebensrate ist, wird in Abb. 21 deutlich. So wird durch das Auftreten eines Rezidivs bzw. durch einen persistierenden Tumor die Prognose gravierend verschlechtert.

Angaben darüber, ob ein Zusammenhang zwischen dem Differenzierungsgrad der Plattenepithel-Carcinome und dem Alter der Patienten besteht, waren in der Literatur nicht zu finden.

Als besondere Geschwulstart wurden von SCHMINKE (1921) die sogenannten lymphoepithelialen Geschwülste beschrieben, die im Hypopharynx sehr selten sind und von den lymphoepithelialen Gebilden des Pharynx (u.a. vom Sinus piriformis) ausgehen. Klinisch zeichnen sich diese Geschwülste, die infiltrativ wachsen, sowohl im Primärtumor als auch in ihren Metastasen durch eine große Strahlensensibilität aus. FERLITO (1977) wies darauf hin, daß diese Carcinome trotz ihrer Strahlensensibilität nicht radiocurabel seien. In dem hier untersuchten und behandelten Fall konnte diese Feststellung von FERLITO nicht bestätigt werden; der radiologisch behandelte Patient besitzt eine zensierte Überlebenszeit von 105 Monaten.

2.4. TNM-Kategorie, Stadiengruppierung

2.4.1. Ergebnisse

Das TNM-System zur prätherapeutischen Beschreibung der anatomischen Ausdehnung maligner Erkrankungen beruht auf der Feststellung von:

T - Ausdehnung des Primärtumors
N - Zustand der regionären Lymphknoten
M - Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen

Durch Hinzufügen von Zahlen zu diesen 3 Komponenten (T0-T4, N0 - N3 und M0, M1) wird das Ausmaß der malignen Erkrankung angezeigt. In der vorliegenden Arbeit ergaben sich bei den untersuchten Patienten, sowohl für die reinen Hypopharynx-Carcinome als auch für die überregionalen Carcinome, folgende TNM-Kombinationen:

	N 0	N 1	N 2	N 3	T gesamt	M 1
T 1 (n = 5)	1=20%	3=60%	-	1=20%	5=6,5%	-
T 2 (n = 15)	5=33%	5=33%	1=7%	4=27%	15=19,5%	-
T 3 (n = 48)	14=29%	15=33%	4=8%	14=29%	48=62%	2
T 4 (n = 9)	3=33%	3=33%	-	3=33%	9=12%	-
N gesamt	23=30%	27=35%	5=6%	22=29%	77=100%	2

Tab. 20: Absoluter und relativer Anteil der N-Stadien sowohl für die Hypopharynx-Ca als auch für die überregionalen Ca, bezogen auf den T-Status des Primärtumors.

Wie aus Tabelle 20 hervorgeht, bilden innerhalb der T-Kategorie die T3-Tumoren die größte Gruppe und zwar in 48 Fällen (=62%). Nur in 5 Fällen (=6,5%) befand sich der Tumor zur Zeit der Diagnosestellung noch im frühen Stadium T1,

d.h. nur in 5 Fällen war der Primärtumor auf einen Hypopharynxbezirk beschränkt. Die T2-Tumoren waren mit 19,5 % und die T4-Tumoren mit 12 % vertreten. Bei 54 von 77 Patienten (=70%) fand sich ein positiver Halslymphknotenbefund, davon waren 80% homolateral, 5% contralateral und 15% bilateral gelegen.
Eine Korrelation zwischen Primärtumorgröße und der Häufigkeit cervicaler Lymphknotenmetastasen konnte in der vorliegenden Studie, entgegen den Literaturangaben, nicht beobachtet werden. So waren bei allen T-Kategorien, wenn man einmal von der T1-N1-Konstellation absieht, die Häufigkeit der Lymphknotenmetastasen annähernd gleich. Bei den T1-Tumoren wurde in 80%, bei den T2-Tumoren in 67%, bei den T3-Tumoren in 70% und bei den T4-Tumoren in 66% der Fälle ein positiver Lymphknotenbefund diagnostiziert. Bei Diagnosestellung hatten 2 Patienten Fernmetastasen, in beiden Fällen lag ein T3-Primärtumor und N3-Status vor.

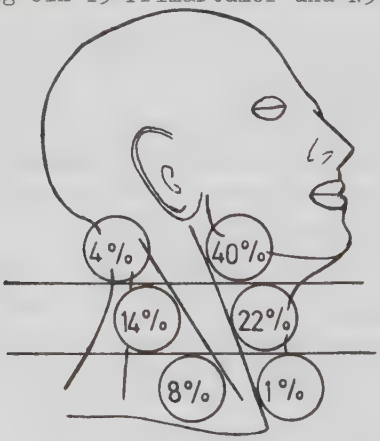


Abb. 15: Topographische Lokalisation beteiligter Lymphknoten

Die häufigste topographische Lokalisation befallener Lymphknoten, sowohl für unilaterale als auch bilaterale Lymphknoten, war die obere Halsregion mit 44%; die mittlere Halsregion war in 36% und die untere Halsregion in 9% der Fälle befallen.

In 92% der Fälle wurde die Erkrankung dem Stadium III (=48%) oder dem Stadium IV (=44%) zugeordnet. In nur 8% der Fälle konnten die frühen Stadien I (=1,5%) und II (= 6,5%) diagnostiziert werden.

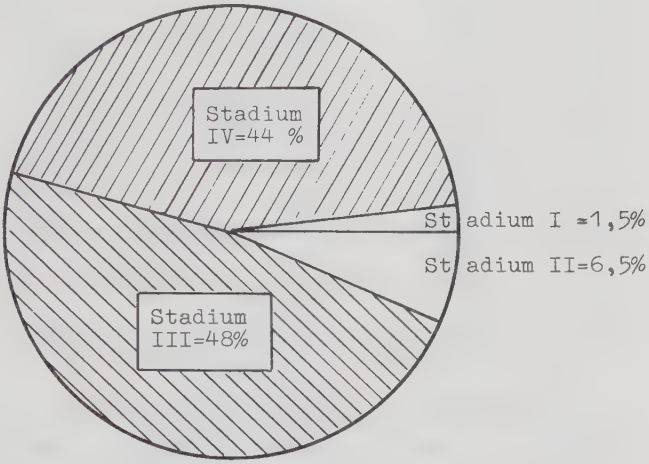


Abb. 16: Relativer Anteil der Stadien I - IV am Gesamtkollektiv

Eine Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und dem Stadium der Erkrankung konnte wie aus Tabelle 21 zu entnehmen ist, nicht festgestellt werden; dazu boten die prozentualen Anteile der Stadien I - IV in den verschiedenen Altersgruppen ein zu uneinheitliches Bild.
In den in Abbildung 17 und 18 dargestellten Überlebenskurven korreliert die Überlebensrate mit dem T-Status des Primärtumors bzw. N-Status der Erkrankung. War der Unterschied zwischen den 1- und 3-jahres Überlebensraten der T1-Tumoren mit 75% bzw. 50% gegenüber den T2-Tumoren mit 70% bzw. 42% noch nicht so gravierend, so sanken die Werte der T3-Tumoren mit 50% bzw. 29% doch deutlich ab. Die schlechteste Prognose hatten die Patienten mit einem T4-Tumor, 18 Monate war der längste Zeitraum, den ein Patient überlebte.

	I	II	III	IV	
30-40 Jahre (n = 6)	-	1 = 17%	2 = 33%	3 = 50%	6
41-50 Jahre (n = 20)	-	1 = 5%	11 = 55%	8 = 40%	20
51-60 Jahre (n = 21)	-	1 = 5%	7 = 33%	13 = 62%	21
61-70 Jahre (n = 16)	1 = 6%	2 = 13%	9 = 56%	4 = 25%	16
71-85 Jahre (n = 14)	-	-	8 = 57%	6 = 43%	14
	1	5	37	34	77

Tab. 21: Stadienverteilung (I-IV) entsprechend den verschiedenen Altersgruppen

Die 5-jahres Überlebensrate der T1-Tumoren, mit n = 5 nicht unbedingt repräsentativ für T1-Tumoren, weicht von diesem Trend ab, sie liegt mit 25% sogar um 1% unter der 5-jahres Überlebensrate der T3-Tumoren mit 26%. Die beste 5-jahres Überlebensrate wiesen die T2-Tumoren auf. Eine ausgeprägte prognostische Differenz bestand auch zwischen Patienten, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einen N0-Status aufwiesen und den Patienten mit einem N1-3-Status. Bestanden prätherapeutisch keine Anzeichen für cervicale Lymphknotenmetastasen, so betrug die 3- und 5-jahres Überlebensrate 46%; wurde dagegen ein positiver Lymphknotenbefund erhoben, so ging die 3-jahres Überlebensrate um die Hälfte, auf 22%, zurück. Bei der 5-jahres Überlebensrate fiel das Ergebnis noch deutlicher aus, hier lag die Prognose für einen N0-Status mit 46% 3,5-mal besser als bei einem N1-3-Status mit 13%. Der Trend, einer Verschlechterung der Prognose mit zunehmendem T-Status und bei Lymphknotenbeteiligung, wird in den Überlebenskurven der Stadien I - IV in Abbildung 19 noch einmal deutlich. Infolge zu geringer Fallzahlen wurden die Stadien I und II zusammengefaßt, die 3-jahres Überlebensrate dieser beiden Stadien lag bei 80%. Mit 42% für

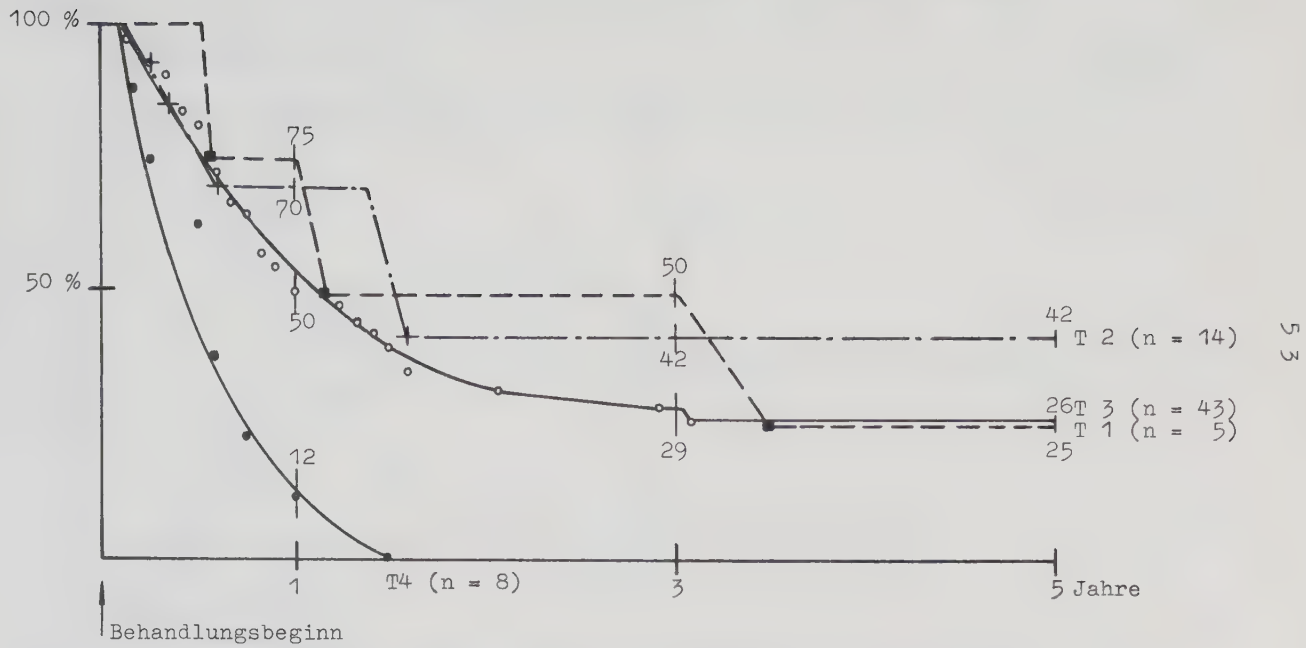


Abb. 17: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom T-Status des Primärtumors.

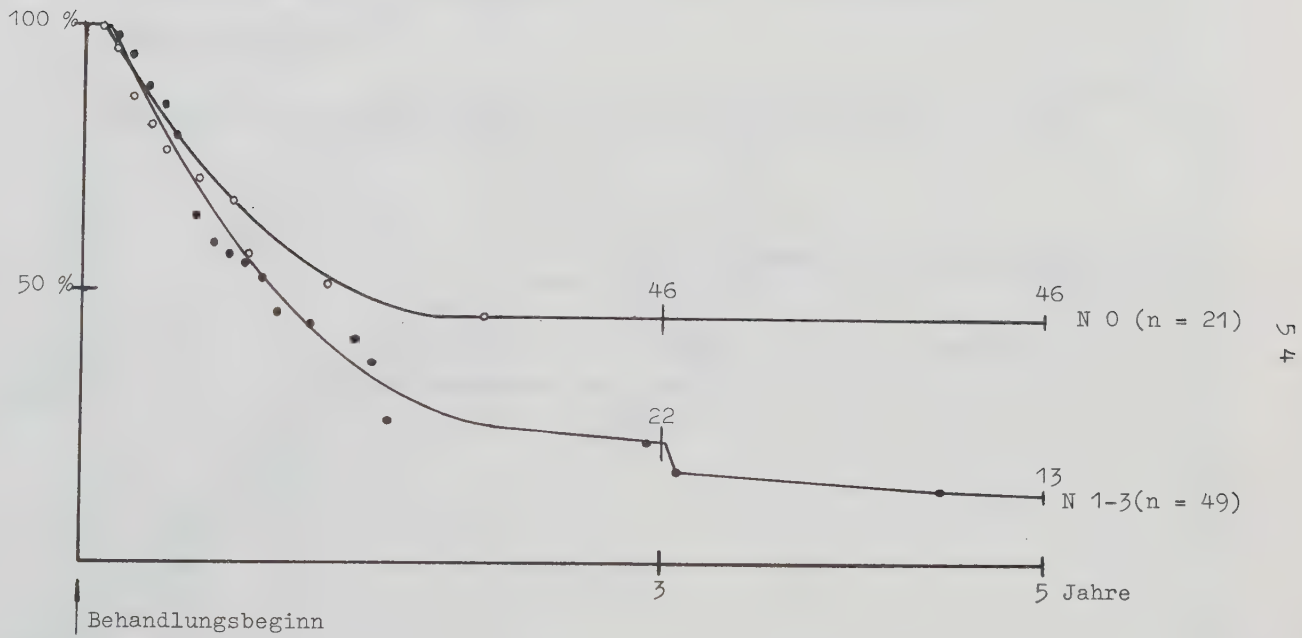


Abb. 18: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom N-Status bei Behandlungsbeginn.

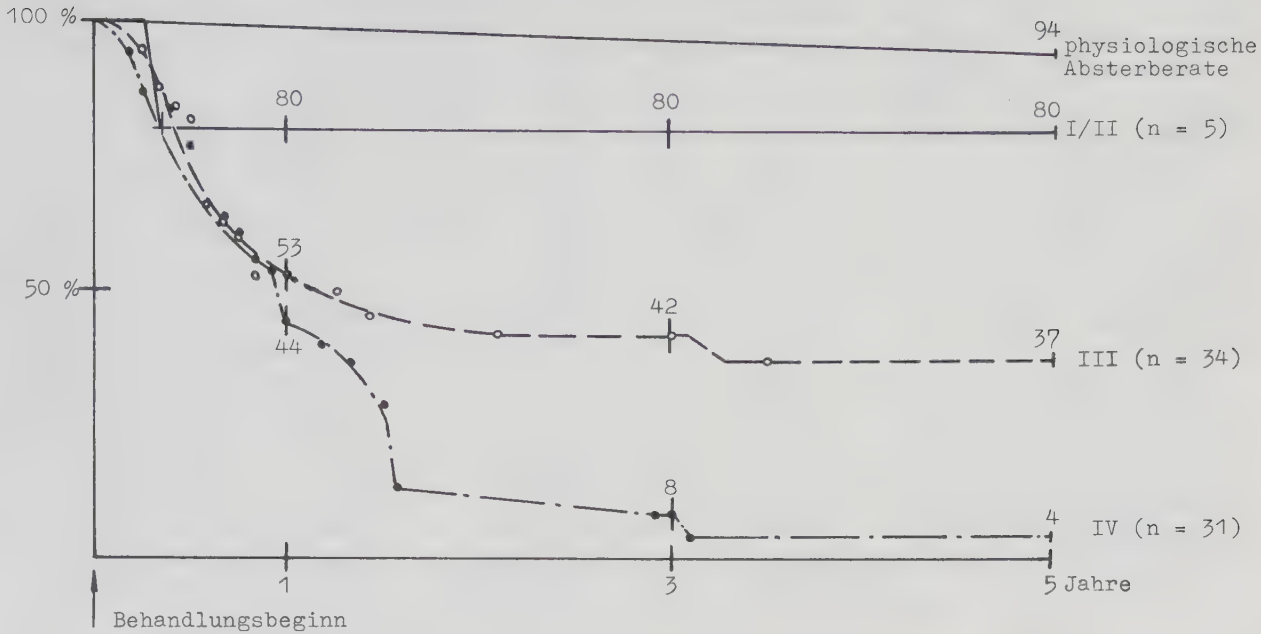


Abb. 19: Überlebenskurven in Abhängigkeit von den Stadien I - IV bei Diagnosestellung im Vergleich zur physiologischen Absterberate der Gesamtbevölkerung.

das Stadium III und 8% für das Stadium IV hatten diese fortgeschrittenen Stadien eine wesentlich schlechtere Prognose. Bei der 5-jahres-Überlebensrate werden die prognostischen Unterschiede zwischen den einzelnen Stadien mit 80% für die Stadien I und II, 37% für das Stadium III und 4% für das Stadium IV noch deutlicher. Bei der Berechnung der Überlebenskurven wurde die physiologische Absterberate nicht berücksichtig, deshalb wurde den Überlebenskurven der Stadien I - IV (Abb. 19) eine nach Angaben des statistischen Bundesamtes, entsprechend der vorliegenden Geschlechtsverteilung, errechnete Absterbekurve der Gesamtbevölkerung eingezeichnet.

Wie aus den Tabellen 22 und 23 hervorgeht, traten Lokalrezidive, wenn man einmal die T1-Tumoren mit n = 5 außer Betracht läßt, mit zunehmendem T- bzw. N-Status häufiger auf und zwar von 36% bei den T2-Tumoren auf 40% bei den T3-Tumoren bzw. auf 50% bei den T4-Tumoren. Eine ähnliche Steigerung der Lokalrezidive war mit zunehmendem N-Status, von 33% bei N0 auf 40% bei N1 bzw. 50% bei N2 und N3, zu verzeichnen. Eine Abhängigkeit vom T-Status des Primärtumors und dem Auftreten von regionären Halsrezidiven konnte nicht festgestellt werden, dagegen zeichnet sich ganz deutlich eine Abhängigkeit vom N-Status ab. Wie aus Tabelle 22 zu entnehmen ist, erlitten Patienten, bei denen prätherapeutisch keine cervicale Lymphknotenbeteiligung diagnostiziert worden war, auch im weiteren Verlauf ihrer Erkrankung keine Lymphknotenmetastasen (siehe auch Abb. 25). Patienten aber mit einem N1- bzw. N3-Status bei Diagnosestellung bekamen in 16% bzw. in 45% der Fälle ein regionäres Halsrezidiv. Die geringen Fallzahlen in der Gruppe mit einem N2-Status lassen eine Wertung nicht zu.

Bezüglich der Häufigkeit der Fernmetastasen ist festzustellen, daß der prozentuale Anteil der Patienten mit posttherapeutisch aufgetretenen Fernmetastasen mit zunehmender Größe des Primärtumors von T1 = 20% auf 0 bei T4 fällt und umgekehrt dagegen mit zunehmendem N-Status von 5% bei N0 auf 20% bei N3- ansteigt. Die kurze Überlebenszeit der

	N0 (n =21)					N1 (n = 25)					Σ
	Lokalrezidiv	regionär.Rezid.	Fernmetastasen	Rezidivfrei	persistier. TU	Lokalrezidiv	regionär. Rezid	Fernmetastasen	Rezidivfrei	persistier. TU	
T1 (n = 5)											
Lokalrezidiv	-					2					2
regionär.Rezid.		-					1				1
Fernmetastasen			-					1			1
rezidivfrei				1					2		3
persistier. TU					-					-	-
T2 (n = 14)											
Lokalrezidiv	-					2					2
regionär.Rezid.		-					-				-
Fernmetastasen			-					1			1
rezidivfrei				3					1		4
persistier. TU					1					1	2
T3 (n = 43)											
Lokalrezidiv	6					5					11
regionär.Rezid.		-					3				3
Fernmetastasen			1					1			2
rezidivfrei				4					5		9
persistier. TU					3					1	4
T4 (n = 8)											
Lokalrezidiv	1					1					2
regionär.Rezid.		-					-				-
Fernmetastasen			-					-			-
rezidivfrei				-					1		1
persistier. TU					2					1	3
Σ	7	-	1	8	6	10	4	3	9	3	
%	33	0	5	38	29	40	16	12	36	12	

◁ Tab. 22
Tab. 23 ▷

	Σ aus Tab. 22	N2 (n = 4)					N3 (n = 20)					M	M insgesamt	
		Lokalrezidiv	regionär.Rezid.	Fernmetastasen	Rezidivfrei	persistier. TU	Lokalrezidiv	regionär.Rezid.	Fernmetastasen	Rezidivfrei	persistier. TU			
T1 (n = 5)														
Lokalrezidiv	2	-					1					1	3	60%
regionär.Rezid.	1		-					1				1	2	40%
Fernmetastasen	1			-					-			-	1	20%
rezidivfrei	3				-					-		-	3	60%
persistier. TU	-										-	-		0
T2 (n = 14)														
Lokalrezidiv	2	1					2					3	5	36%
regionär.Rezid.	-		-					2				2	2	14%
Fernmetastasen	1			-					1			1	2	14%
rezidivfrei	4				-					2		2	6	43%
persistier. TU	2					-					-	-	2	14%
T3 (n = 43)														
Lokalrezidiv	11	1					5					6	17	40%
regionär.Rezid.	3		-					5				5	8	19%
Fernmetastasen	2			-					3			3	5	12%
rezidivfrei	9				-					1		1	10	23%
persistier. TU	4					2					3	5	9	21%
T4 (n = 8)														
Lokalrezidiv	2	-					2					2	4	50%
regionär.Rezid.	-		-					1				1	1	13%
Fernmetastasen	-			-					-			-	-	0
rezidivfrei	1				-					-		-	1	13%
persistier. TU	3					-					-	-	3	38%
Σ		2	-	-	-	2	10	9	4	3	3			
%		50	0	0	0	50	50	45	20	15	15			

Patienten mit einem T4-Tumor (Abb.17) reichte vermutlich nicht aus, Fernmetastasen manifest werden zu lassen. Eine signifikante Abhängigkeit vom T-Status läßt sich sowohl bei den rezidivfreien Fällen als auch bei den persistierenden Tumoren erkennen. Mit zunehmendem T-Status nahm der relative Anteil rezidivfreier Patienten kontinuierlich ab, waren bei den T1-Tumoren noch 60% der Fälle rezidivfrei, so sank dieser Anteil bei den T2-Tumoren auf 43% bzw. 23% bei den T3-Tumoren ab und erreichte bei den T4-Tumoren mit 13% den niedrigsten Wert. Demgegenüber nahm der Anteil der persistierenden Tumoren mit zunehmendem T-Status zu und zwar von 0 bei den T1-Tumoren auf 14% bzw. 21% bei den T2- bzw. T3-Tumoren und erreichte bei den T4-Tumoren mit 38% den höchsten Anteil. Aber auch mit zunehmendem N-Status nahm der relative Anteil der rezidivfreien Patienten, von 38% bei N0 auf 15% bei N3-Status, ab. Die relative Häufigkeit persistierender Tumoren, bezogen auf den prätherapeutischen N-Status bietet ein uneinheitliches Bild und läßt keine Aussage zu.

Die unterschiedliche Resistenz- und Persistenzhäufigkeit in den verschiedenen T- N-Kategorien spiegelt sich auch in den Ergebnissen der Stadien I-IV wieder. Rezidive bzw. persistierende Tumoren wurden im Stadium I und II in 20%, im Stadium III in 33% und im Stadium IV in 34% der Fälle beobachtet.

◁Tab. 22/23: Absoluter und relativer Anteil der Rezidive, der posttherapeutischen Metastasen, rezidivfreier Patienten und persistierender Tumoren, bezogen auf den TN-Status.
Unbehandelte Patienten sowie der Patient mit dem Rezidiv eines Tonsillen-Carcinoms im Hypopharynx wurden nicht berücksichtigt.

2.4.2. Diskussion der Ergebnisse

Für den statistischen Vergleich von Behandlungsresultaten maligner Tumoren in den verschiedenen internationalen therapeutischen Zentren ist es dringend notwendig, den Einzelfall durch Anwendung einheitlicher Zuordnungsprinzipien in genau definierte, möglichst homogene Kollektive zu gruppieren. Genaue Klassifizierungsvorschriften sollen es ermöglichen, in kurzer prägnanter und unzweideutiger Weise einen Tumor zu beschreiben und ihn in eine Gruppe von Tumoren mit ähnlicher anatomischer Lokalisation und Ausbreitung und damit gleicher prognostischer Erwartungen einzureihen, so daß die Überlebensraten bei den unterschiedlichen Therapieverfahren innerhalb solcher nahezu homogener Gruppen verglichen werden können (PASCHER). Weiterhin ist eine exakte Tumor-Klassifikation und- Dokumentation für den Kliniker eine gute Hilfe bei der Aufstellung des Behandlungsplanes. Das von der UICC vorgeschlagene TNM-Staging-System zur prätherapeutischen Klassifizierung maligner Tumoren des Hypopharynx erlaubt eine solch genaue Beschreibung des Primärtumors bezüglich seiner anatomischen Ausmaße sowie seiner regionalen Lymphknotenbeteiligung und der Fernmetastasen. Dieses TNM-System hat sich in den letzten Jahren immer mehr durchgesetzt und wird heute allgemein angewandt. Leider findet man in der Literatur, vorwiegend bei älteren Studien, immer wieder eine von diesem TNM-System der UICC abweichende Klassifizierung der Hypopharynxtumoren oder aber es ist eine Klassifizierung nach früheren Richtlinien der UICC vorgenommen worden. Diese Abweichungen erlauben in manchen Fällen nur einen groben Vergleich der Behandlungsergebnisse.

PASCHER untersuchte 1969 an 241 Larynx- und Hypopharynxtumoren, inwieweit der prätherapeutisch ermittelte Tumorcode von der nach der Operation aufgestellten Tumorformel abwich. Er stellte damals fest, daß die T-Kategorie häufig zu günstig und die N-Kategorie häufig zu ungünstig prätherapeutisch bestimmt worden war. Im eigenen Krankengut wurden nur 21 Patienten (=27%) einer chirurgischen Therapie

unterzogen (siehe unter 2.6. Therapie). Der prä- und posttherapeutische Tumorcode stimmte, sofern beide dokumentiert wurden, bis auf 2 Ausnahmen überein. In einem Fall wurde der N-Status zu ungünstig, im anderen Fall der T-Status zu günstig eingeschätzt.

Wie wenig zuverlässig die Feststellung tastbarer Lymphknoten für den Nachweis von Krebsmetastasen ist, geht aus folgender Untersuchung von KIRCHNER hervor. Von 22 klinisch negativen Lymphknoten waren 13 = 59% histologisch positiv, und von 29 klinisch positiven waren 21 = 72% histologisch positiv; 7 wurden einer präoperativen Bestrahlung unterzogen, so daß etwaige Tumorzellabsiedlungen möglicherweise abgetötet worden waren.

Patienten mit einem Hypopharynxtumor kommen relativ spät, d.h.in den meisten Fällen in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung, in die Klinik. So konnte nur noch bei 26% die frühen Stadien T1 und T2 diagnostiziert werden, die Mehrheit (74%) wies bei Diagnosestellung die fortgeschrittenen Stadien T3 und T4 auf. Entsprechende Angaben in der Literatur variieren, so berichtet INOUE et al 1973 von einem 10%igen, dagegen RAZACK et al 1977 von einem 58%igen Anteil der frühen Stadien T1 und T2.

In Übereinstimmung mit den Angaben in der Literatur wurde eine hohe Metastasierungsfrequenz der Hypopharynx-Carcinome (RAZACK et al 86%, CARPENTER 67%, SHAH et al 66%, KAKAR et al 60%) beobachtet. In dieser Studie hatten 70% der Patienten schon bei Diagnosestellung Lymphknotenmetastasen, davon traten bei 2 Patienten zusätzlich Metastasen in der Lunge bzw. Leber auf.

Patienten mit einem T1-Tumor hatten die beste 1- und 3-jahres Überlebensrate, jedoch nicht wie erwartet auch die beste 5-jahres Überlebensrate; da sich die Berechnung der Überlebenskurve für die T1-Tumoren nur auf 5 Werte stützt, ist ihr Aussagewert begrenzt. Sieht man einmal von der Überlebenskurve der T1-Tumoren ab, so läßt sich eindeutig ein Zusammenhang zwischen Größe des Primärtumors und der Prognose erkennen. Die 5-jahres Überlebensrate nimmt mit zunehmendem T-Status (T2=42%, T3=26% und T4=0) drastisch ab. Zu

ähnlichen Ergebnissen gelangten auch die Autoren CARPENTER, SHAH, usw. SHAH führte diese abnehmende Tendenz der Überlebensraten nicht allein auf die Größenzunahme des Primärtumors zurück, sondern er sieht auch im Ansteigen der Metastasierungsfrequenz mit zunehmender Tumorgröße die Ursache. Er stellte bei seinen Untersuchungen fest, daß die Metastasierungsfrequenz von 40% bei T1- auf 75% bei T3-Tumoren anstieg. Die 5-jahres Überlebensrate der Patienten mit Lymphknotenmetastasen (N1-3) zeigte im Vergleich mit der Überlebensrate der Patienten ohne Metastasen (NOMO) signifikante Unterschiede. SHAH stellte bei den Patienten mit einem NOMO-Status eine 5-jahres Überlebensrate von 39% fest, während Patienten mit einem N1- bzw. N2-Status nur noch eine 5-jahres Überlebensrate von 19% bzw. 9% aufwiesen. Aber nicht nur SHAH sondern auch andere Autoren wie INOUE 1973, CARPENTER 1977, MARKS et al 1978 usw. stellten eine Korrelation zwischen Größe des Primärtumors und der Metastasierungsfrequenz sowie der Überlebensrate und dem N-Status fest. Im Gegensatz zu den Angaben in der Literatur konnte in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen der Größe des Primärtumors und der Metastasierungsfrequenz festgestellt werden (siehe dazu Tab. 20). Dafür verschlechterte sich die Prognose, in Übereinstimmung mit den Literaturangaben (siehe dazu nachfolgenden Autorenvergleich) bei vorhandenen Metastasen außerordentlich. Betrug die 5-jahres Überlebensrate bei Patienten mit einme NO-Status bei Diagnosestellung noch 46% so ging sie bei Patienten mit einem N1-3-Status auf 13% zurück.

		5-jahres Überlebensrate		Fallzahlen
		NO	N1-3	
SHAH	1976	39%	N1=19%,N2=9%	301
Briant	1977	30%	14%	339
Carpenter	1977	76%	34%	162
Marks	1978	20%	7%	51
Tübingen	1980	46%	13%	70

Die Auswirkung der Faktoren T und N auf die Prognose wird in den Überlebenskurven der Stadien I-IV noch einmal deutlich. Während die 5-jahres Überlebensrate für Patienten mit den Stadien I/II mit 80% nur um 14% schlechter ist als die Überlebenswahrscheinlichkeit der Gesamtbevölkerung, liegen die Werte für die Stadien III und IV mit 37% bzw. 4% drastisch darunter. Aufgrund unterschiedlicher Tumorkollektive, Behandlungsmodalitäten, zum Teil etwas von dem TNM-System (1979) abweichender Einteilung und unterschiedlicher statistischer Verfahren, ist ein Vergleich mit den Ergebnissen in der Literatur, insbesondere bei den Stadiengruppierungen I-IV, selten möglich. Aus diesem Grund können in der nachfolgenden Zusammenstellung nur wenige Autoren aufgeführt werden.

		5-jahres Überlebensrate			
		I	II	III	IV
Shah	1976	43%	38%	19%	9%
Carpenter	1977	100%	66%	42%	0
		I/II			
Tübingen	1980	80%		37%	4%

Soweit bei den geringen Fallzahlen, den in vielen Fällen kurzen Überlebenszeiten und bei dem hohen Anteil (27%) an Patienten, die ein lokales und/oder regionäres Rezidiv und/oder Fernmetastasen bekamen, eine Interpretation der Ergebnisse aus den Tabellen 22/23 möglich ist, kann folgendes festgestellt werden: während die Quote der rezidivfreien Patienten mit zunehmendem T-Status abnahm, nahm der Anteil der persistierenden Tumoren zu. Entsprechend war eine zunehmende Tendenz bei den Lokalrezidiven mit steigendem T- und N-Status zu verzeichnen. Regionäre Halsrezidive und Fernmetastasen traten mit zunehmendem N-Status häufiger auf, dagegen war kein Zusammenhang zwischen der Größe des Primärtumors und dem Auftreten von Lymphknotenmetastasen zu erkennen. Der relative Anteil der Fernmetastasen verringerte sich von 20% bei T1-Tumoren auf 0 bei den T4-Tu-

moren, was als Folge der kurzen Überlebenszeit der Patienten mit einem T4-Tumor angesehen werden kann. Diese Beobachtungen entsprechen weitgehend den Angaben in der Literatur.

Der hohen Beteiligung der lymphogenen Metastasen entsprechend, sind auch beim Hypopharynx-Carcinom die hämatogene Metastasen auffallend häufig, so hat schon WALTHER 1948 in 33 von 137 Fällen = 24% Fernmetastasen gefunden. Aber auch die Autoren BHATAIA et al 1973, INOUE et al 1973, MARKS et al 1978, MEOZ-MENDEZ 1978 u.a. berichten von einer Häufigkeit der Fernmetastasen, die zwischen 10% und 20% liegt. Diese Häufigkeit hämatogener Metastasen wird damit erklärt, daß die Tumorzellen entweder über den Lymphweg (Lymphknotenmetastasen ⟶ Lymphstrang) in die Blutbahn oder durch Einbruch einer einem Gefäß anliegenden Lymphknotenmetastase bzw. des an das Gefäß herangewachsenen Tumors erfolgt. Beim eigenen Krankengut traten prätherapeutisch bei 2 Patienten Fernmetastasen (Leber, Lunge) auf; bei weiteren 8 von 70 Patienten = 11% kam es posttherapeutisch zu Fernmetastasen. Bevorzugtes Organ war die Lunge, in 7 Fällen; bei einem Patienten kam es zu Skelettmetastasen.

2. 5. Lokalrezidive, Halsknotenrezidive, Fernmetastasen, persistierende Tumoren

2.5.1. Ergebnisse

Von den 77 Patienten mit einem reinen Hypopharynx- oder einem überregionalen Tumor bekam nahezu jeder 2. Patient, d.h. in 48% der Fälle, ein Rezidiv und/oder Fernmetastasen, wobei die überregionalen Tumoren nicht durch eine höhere Rezidiv- oder Metastasenfrequenz aufgefallen waren. 6 Patienten (= 8%) wurden nicht behandelt, in 18% der Fälle persistierte der Tumor und nur 19 Patienten (= 25%) blieben während des gesamten Beobachtungszeitraumes rezidivfrei. Von den Patienten, die ein Rezidiv oder eine Metastase erlitten, bekamen 57% ein Lokalrezidiv, 11% ein regionäres Rezidiv, 5% Fernmetastasen und 27% erhielten ein Lokalrezidiv und/oder regionäres Rezidiv und/oder Fernmetastasen. Eine Übersicht bietet nachfolgende Zusammenstellung. (Der Patient mit einem Rezidiv eines Tonsillen-Ca's im Hypopharynx wurde nicht aufgeführt).

Rezidivfrei	= 19	Patienten	= 25%
Unbehandelt	= 6	-"-	= 8%
Persistierende Tumoren	= 14	-"-	= 18%
Rezidivpatienten	= 37	-"-	= 48%
davon:			
- Lokalrezidive	= 21	-"-	= 57%
- regionäre Rezidive	= 4	-"-	= 11%
- Fernmetastasen	= 2	-"-	= 5%
- lokale u./od. regionäre Rezidive u./od. Fernmetastasen	= 10	-"-	= 27%

Sowohl die Lokal- als auch die regionären Rezidive traten in 54% der Fälle innerhalb der ersten 6 Monate nach Behandlungsbeginn auf. Bis zum Ende des 1. Jahres posttherapeutisch mußten 75% der Lokalrezidive bzw. 77% der regionären Rezidive und 38% der Fernmetastasen diagnostiziert werden.
Traten die Rezidive und/oder Fernmetastasen innerhalb der ersten 6 Monate nach Behandlungsbeginn auf, war nach einem

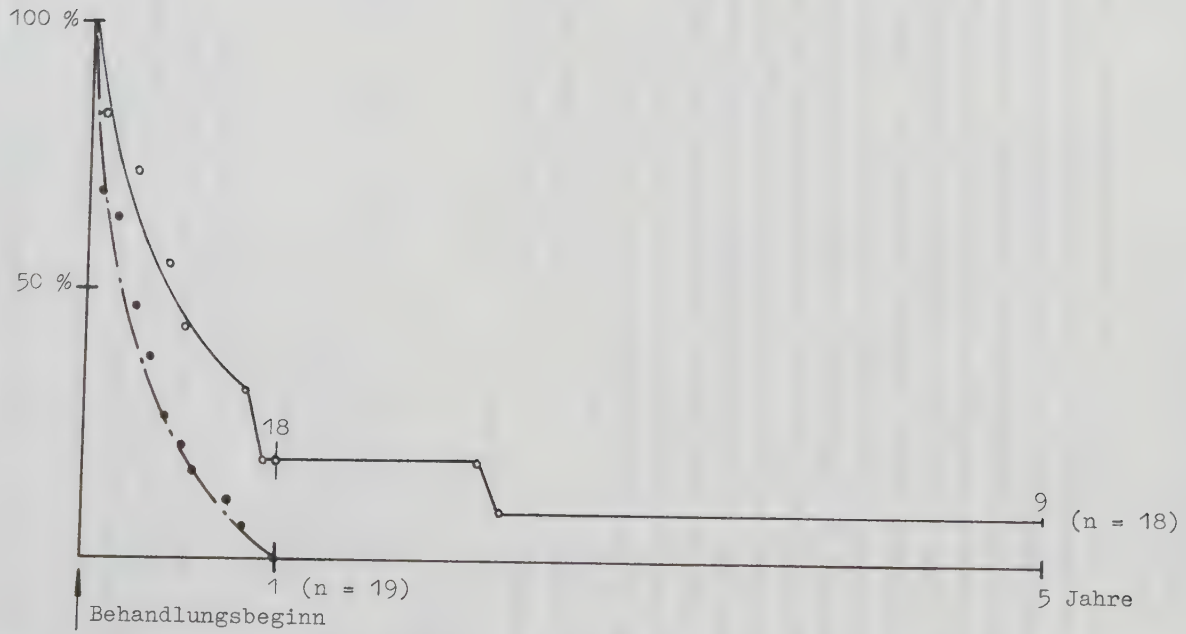


Abb. 20: Überlebenskurven in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens der Rezidive bzw. Metastasen posttherapeutisch.
——·——·—— innerhalb der ersten 6 Monate
———————— zu einem Zeitpunkt, später als 6 Monate

Jahr keiner der Patienten mehr am Leben, siehe dazu Abbildung 20. Lag der Zeitpunkt des Auftretens eines Rezidivs bzw. einer Metastase später als 6 Monate nach Behandlungsbeginn, betrug die 1- und 5-jahres Überlebensrate 18% bzw. 9%.
Wie die Überlebenskurven in Abbildung 21 veranschaulichen, verschlechtert sich die Prognose ganz erheblich, wenn im Verlauf der Erkrankung ein Rezidiv und/oder eine Metastase auftritt. Während in der Gruppe der rezidivfreien Patienten nur ein Patient innerhalb des Beobachtungszeitraumes, 60 Monate nach Behandlungsbeginn, nicht tumorbedingt, verstarb, verlief die Überlebenskurve der Patienten mit einem Rezidiv und/oder einer Metastase deutlich ungünstiger; die 1- 3- und 5-jahres Überlebensrate lag bei 42%, 16% und 7%. Durchschnittlich lag der Behandlungsbeginn bei den rezidivfreien Patienten 4 Jahre zurück. Mit einer 1-jahres Überlebensrate von 10% hatten Patienten mit einem persistierenden Tumor die schlechteste Prognose; 19 Monate war der längste Zeitraum ,den ein Patient dieser Gruppe überlebte.

Weitere Ergebnisse über Rezidive in Beziehung zur Lokalisation, Histologie und TNM-Stadium sind in den entsprechenden Kapiteln zu finden.

2.5.2. Diskussion der Ergebnisse

Der klinische Verlauf des Hypopharynx-Carcinoms ist in vielen Fällen durch frühzeitig auftretende Rezidive bzw. Metastasen charakterisiert; bei (37 von 70=) 53% der hier behandelten Patienten traten Rezidive bzw. Metastasen auf. Die Mehrheit der Patienten (75%) erlebten ihr Rezidiv im ersten Jahr, bei jedem 2. Patienten wurde sogar schon innerhalb der ersten 6 Monate nach Behandlungsbeginn ein Rezidiv entdeckt; war letzteres der Fall, lag die 1-jahres Überlebenstate bei 0. 38% der Fernmetastasen wurden ebenfalls im ersten Jahr diagnostiziert. Die häufigste Todesursache waren Lokalrezidive; unkontrollierbare Primärtumoren und kombinierte Lokal- und regionäre Rezidive waren

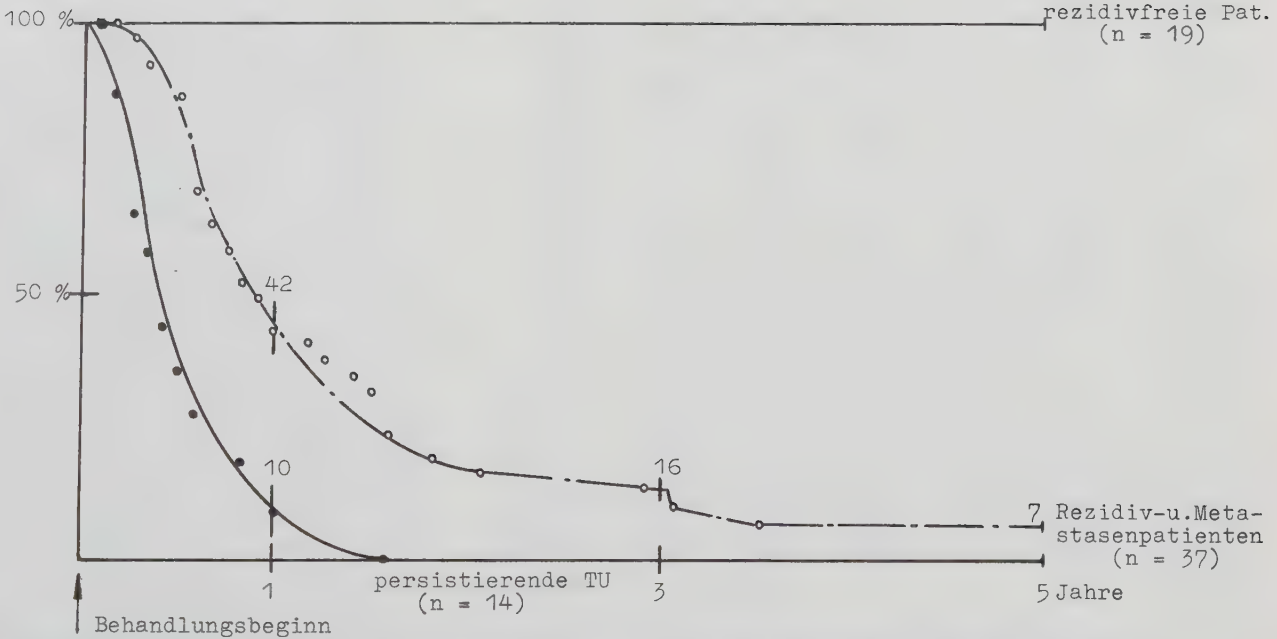


Abb. 21: Überlebenskurven in Abhängigkeit davon ob die Patienten rezidivfrei blieben oder Rezidive bzw. Metastasen posttherapeutisch auftraten oder ob ein persistierender Primärtumor vorlag.

die zweithäufigste Todesursache. Durch alleinige regionäre Rezidive oder Fernmetastasen kamen die wenigsten der Patienten ad exitum. Entsprechende Angaben in der Literatur (MEOZ-MENDEZ, MARKS, NORRIS, INOUE, BRUGERE, usw.) stimmen mit den hier gemachten Beobachtungen im Allgemeinen überein.

Während bei den Tumoren im Stadium IV Rezidive im Durchschnitt schon nach 8 Monaten diagnostiziert werden mußten, dauerte es bei den im Stadium III befindlichen Tumoren immerhin 15 Monate durchschnittlich bis ein Rezidiv auftrat. Patienten mit den Stadien I und II blieben im Beobachtungszeitraum rezidivfrei. Demgegenüber konnte kein signifikanter Unterschied zwischen frühen und späten Rezidiven, bezogen auf den histo-pathologischen Befund, festgestellt werden.

Weitaus am häufigsten fanden sich die Fernmetastasen in der Lunge, die Leber und das Skelett waren nur je einmal Sitz hämatogener Metastasen. Die vom Primärtumor oder von den Lymphknotenmetastasen in die Blutbahn eingeschwemmte Krebszellen werden vom nächsten Kapillarfilter, d.h. in den meisten Fällen in den Kapillaren der Lunge, zurückgehalten. Aus diesem Grund finden sich die häufigsten Fernmetastasen in der Lunge. Von den Lungen aus erfolgt die weitere Verschleppung der Tumorzellen in die regionären Lungenlymphknoten oder direkt durch den Blutstrom in die Organe des großen Kreislaufs. Bei der Entstehung von hämatogenen Spätmetastasen ohne Evidenz lokaler oder regionärer Rezidive, wie es im untersuchten Krankengut 2-mal der Fall war, ist anzunehmen, daß der ausgeschaltete Primärtumor zur Zeit der Behandlung bereits in die Lungen gestreut hatte und die sekundären Lungenherde während langer Zeit latent geblieben waren oder aber Tumorzellen durch den chirurgischen Eingriff, trotz einer en bloc-Operation, ausgeschwemmt wurden.

Nachfolgende Zusammenstellung gibt die wichtigsten Daten dieser beiden Patienten wieder.

Lokalisation der Fernmetastasen	TNM-Klassifikation und Stadium bei Diagnosestellg.	Behandlg. sowohl des Primärtumors als auch der HGS	Behandlg.-beginn bis Diagnosestellung der Fernmetastasen
1. Lunge	T3N3MO IV	Operation u. Radiatio	26 Monate
2. Lunge	T2N1MO III	Radiatio	8 Monate

Der 1. Patient verstarb 11 Monate nach Diagnosestellung der Fernmetastase.
Der 2. Patient lebt noch, seit 11 Monaten mit einer Fernmetastase.

2. 6. Therapie

2.6.1. Ergebnisse

Zur Therapie der Primärtumoren als auch eventueller Metastasen, stehen 3 Behandlungsmethoden zur Wahl:

- die chirurgische Behandlung
- die Radiotherapie
- die Chemotherapie

Diese 3 Methoden können entweder als Monotherapie oder miteinander kombiniert angewandt werden. Das therapeutische Vorgehen richtet sich nach der Lokalisation, Größe des Primärtumors (T-Status), Metastasierung (N-und M-Status), dem Allgemeinzustand und Alter des Patienten. Die Carcinome des Hypopharynx gelten wegen der frühzeitigen Metastasierung als besonders bösartig. 70% der Patienten hatten bei Diagnosestellung Lymphknotenmetastasen, weitere 3% Fernmetastasen. Das reiche Lymphgefäßnetz bietet die Voraussetzung für eine rasche Ausbreitung der Tumoren, doch auch hier machen sich Unterschiede für die Beurteilung durch differenten Gewebsaufbau (siehe unter 2.3. Histologie) und verschiedenen Sitz (siehe unter 2.2. Lokalisation) bemerkbar. Die Art der operativen Maßnahmen wird besonders von der Lokalisation des Tumors beeinflußt, je nachdem ob es sich um einen Tumor der Außen- oder Innenwand des Sinus piriformis handelt oder ob der Tumor die hintere Hypopharynxwand bzw. Larynxhinterfläche befallen hat. Leider war bei dem hier untersuchten Patientenkolletktiv die Verteilung auf die einzelnen Hypopharynxlokalisationen so, daß diesbezüglich kaum eine Differenzierung des chirurgischen Vorgehens vorgenommen werden konnte. Das Postcricoid-Carcinom sowie die beiden Hinterwandcarcinome wurden nur strahlentherapeutisch angegangen. Bei einem der beiden Hinterwandcarcinome, einem T2N0M0-Stadium, mit gutem Erfolg; die Überlebenszeit dieses Patienten betrug 60 Monate, wobei die Todesursache nicht tumorbedingt war. Das zweite Hinterwand-Ca und das Postcricoid-Ca waren infolge des schlechten Allgemeinzustandes der Patienten nur noch strahlentherapeutisch anzugehen; beide Patienten verstarben wenige Mona-

te posttherapeutisch. Wenn der Allgemeinzustand und das Alter des Patienten es erlaubten, die Möglichkeit gegeben war, im Gesunden zu resezieren ohne den Patienten zusehr zu verstümmeln und die Einwilligung zur Operation vorlag, wurde radikalst chirurgisch vorgegangen. So wurde bei 15 Patienten (1 T1N0, 2 T1N1, 1 T2N0, 1 T2N1, 1 T2N3, 3 T3N1 und 6 T3N3 Stadien) der Ursprungstumor mit seinem regionären Lymphstromgebiet im Monoblock radikal ausgeschaltet, d.h.:

- Hypopharynxteilresektion bzw. Hypopharyngektomie, (wenn die Mittellinie überschritten) mit
- Laryngektomie bzw. Hemilaryngektomie, und wenn nötig noch eine
- Zungengrund- oder Ösophagusteilresektion oder eine partielle Strumektomie sowie eine
- radikale neck dissection (RND) bzw. in einem Fall (T3N1M0) nur eine Lymphknotenexstirpation

Bei 12 von diesen Patienten folgte dem radikalen chirurgischen Eingriff, nach abgeschlossener Wundheilung, eine Strahlenbehandlung sowohl der Region des Primärtumors als auch der Halsgefäßscheiden; bei 3 Patienten kam es, wegen Verschlechterung des Allgemeinzustandes oder Fistelbildungen, zu keiner postoperativen Radiatio mehr. Die radikale neck dissection wurde in all den Fällen homolateral durchgeführt; in 2 Fällen elektiv. Die anschließende pathohistologische Untersuchung des Resektionspräparates dieser beiden elektiven RND ergab unauffälliges Lymphknotengewebe ohne Anhalt für Tumormetastasen. 11 dieser 15 radio-chirurgisch behandelten Patienten (= 73%) hatten ein Sinus piriformis-Ca. Die Sinus piriformis-Carcinome, die mit einer hohen Lymphknotenmetastasierungsrate einhergehen, werden, wenn sie sich als inoperabel erwiesen, nur bestrahlt, aber wenn möglich werden sie wegen der allgemein schlechten Ergebnisse der Strahlenbehandlung (siehe dazu Abb. 22-24) einer Pharynxresektion, und wenn erforderlich einer Laryngektomie, ect., mit radikaler neck dissection und postoperativer Radiatio zugeführt.

Bei 6 weiteren Patienten bestand das chirurgische Vorgehen

nur in einer radikalen neck dissection (RND) mit postoperativer Strahlenbehandlung. In allen 6 Fällen konnte oder wollte man den Primärtumor nicht mehr chirurgisch angehen, da entweder ein Doppeltumor vorlag, der Primärtumor schon ein weit fortgeschrittenes Stadium erreicht hatte, oder aber noch sehr klein war (T1-Stadium) und man glaubte, den Tumor mit einer alleinigen Strahlentherapie ausschalten zu können, oder weil der Patient die Operation ablehnte.

Bis auf eine contralaterale neck dissection wurden sämtliche RND homolateral durchgeführt. 5 der insgesamt 21 neck dissections (20 RND, 1 konservative neck dissection) waren nur Palliativmaßnahmen, trotz postoperativer Radiotherapie konnten in all diesen 5 Fällen Lymphknotenrezidive nicht verhindert werden. Bei 3 von 77 Patienten (=4%) wurde nur eine lokale Lymphknotenexstirpation vorgenommen, gefolgt von einer Radiatio der Halsgefäßscheiden (siehe Abb. 26). In der folgenden Tabelle 24 werden einmal sämtliche zum Einsatz gekommenen Therapiearten zusammengestellt.

Therapieart	Primärtumor	regionäres Lymphgebiet
nur Radiatio	56 = 73 %	39 = 51 %
nur chirurgisch	3 = 4 %	4 = 5 %
kombiniert radiochirurgisch einschließlich Lokalexstirpation (postoperative Radiatio)	12 = 15 %	20 = 26 %
unbehandelt	6 = 8 %	14 = 18 %
	77 = 100%	77 = 100%

Tab. 24: Absolute und relative Häufigkeit der angewandten Behandlungsmethoden.

Wie Tabelle 24 zeigt, kam die chirurgische Behandlung, als Monotherapie, nur in 4% der Fälle beim Primärtumor und in 5% der Fälle bei der Behandlung des regionären Lymphstromgebietes zum Einsatz. Die radiochirurgische Therapie wurde bei 15% der Primärtumoren und bei 26% der regionären Halslymphknoten angewandt.
Folgende Zusammenstellung zeigt noch einmal sämtliche, gegen den Primärtumor gerichteten, chirurgischen Maßnahmen auf.

Art des Eingriffs	
Endoskopische Abtragung eines exophytisch wachsenden TU	1
partielle Hypopharyngektomie	13
Hypopharyngektomie	2
Laryngektomie	13
Hemilaryngektomie	2
Oesophaguseingangsresektion	1
Zungengrundteilresektion	1
partielle Strumektomie	1

Die Radiotherapie, als Monotherapie, sowohl zur Behandlung des Primärtumors (56 von 77 = 73%) als auch der regionären Lymphstromgebiete (39 von 77 = 51%) war die am häufigsten angewandte Therapieart. Wenn die Entfernung der Geschwulst im Gesunden nicht mehr möglich war, der Allgemeinzustand oder das Alter eines Patienten eine chirurgische Behandlung zu risikoreich erscheinen ließ, aber auch wenn die Einwilligung zur Operation nicht gegeben wurde, war die Radiatio die Therapie der Wahl. Im Zusammenhang mit einer Operation wurde sie bei den in Tübingen behandelten Patienten immer postoperativ eingesetzt. Seit 1974/75 wurde in der Regel die Strahlentherapie des Primärtumors als Gegenfeldbestrahlung der Hypopharynxregion mit ultraharten Röntgenstrahlen des Linearbeschleunigers durchgeführt. Die volle Tumordosis (6000 bis 7000 RHD) wurde fraktioniert in Einzeldosen von 200 bis 250 r, über einen Zeitraum von 30 bis 40 Tagen verabfolgt. Die Lymphabflußbahnen in den Halsgefäßscheiden wurden durch eine Stehfeldbestrahlung eben-

falls mit ultraharten Röntgenstrahlen am Linearbeschleuniger bis zu einer Gesamtdosis von 3000 bis 7000 r, behandelt. Eine beidseitige Radiatio der Lymphabflußbahnen erfolgte in der Regel nur bei den fortgeschrittenen N2- und N3-Stadien. In der Zeit vor 1973/74 wurde überwiegend die Telekobaltbehandlung für den Primärtumor und die Bestrahlung mit schnellen Elektronen oder ebenfalls Telekobaltstrahlen für die Halsgefäßscheiden bei den in Tübingen behandelten Patienten eingesetzt. Die Chemotherapie spielte bei der Bekämpfung der Primärerkrankung keine Rolle.
Sechs von 77 Patienten (= 8%) wurden nicht behandelt. Entweder wurde jegliche Behandlung seitens des Patienten abgelehnt oder die Patienten verstarben noch vor dem geplanten Behandlungsbeginn an ihrer Erkrankung. Auch war in einigen Fällen die Krankheit schon so weit fortgeschritten, daß eine sinnvolle kurative Behandlung nicht mehr möglich war. Einer dieser 6 Patienten (Stadium T3N3M1) wies schon bei Diagnosestellung Fernmetastasen auf. Ein weiterer Patient mit dem Stadium T3N3M1 wurde dagegen einer Radiotherapie, sowohl des Primärtumors als auch der Metastasen unterzogen; allerdings mit geringem Erfolg. Der Patient kam 5 Monate nach Behandlungsbeginn durch seine Erkrankung ad exitum.
Wie Abbildungen 22 - 24 veranschaulichen, gelang der Versuch,den Primärtumor mit alleiniger Strahlentherapie auszuschalten, mit fortschreitender Größe des Primärtumors immer weniger. So betrug die Rate persistierender Tumoren im Stadium T1 und T2 14%, lag mit 27% bei den T3-Tumoren schon fast doppelt so hoch und erreichte schließlich bei den T4-Tumoren 38%. Dagegen war unabhängig vom T-Status ein hoher Prozentsatz an Lokalrezidiven zu verzeichnen und zwar sowohl bei den Patienten, die nur radiologisch behandelt wurden (im Mittel 47%) als auch bei den 3 Patienten bei denen postoperativ, obwohl radikalst operiert, keine Radiatio durchgeführt worden war (100%). Während Patienten mit einem NO-Status bei Diagnosestellung, unabhängig vom therapeutischen Vorgehen, lymphknotenrezidiv-

Abbildung 22

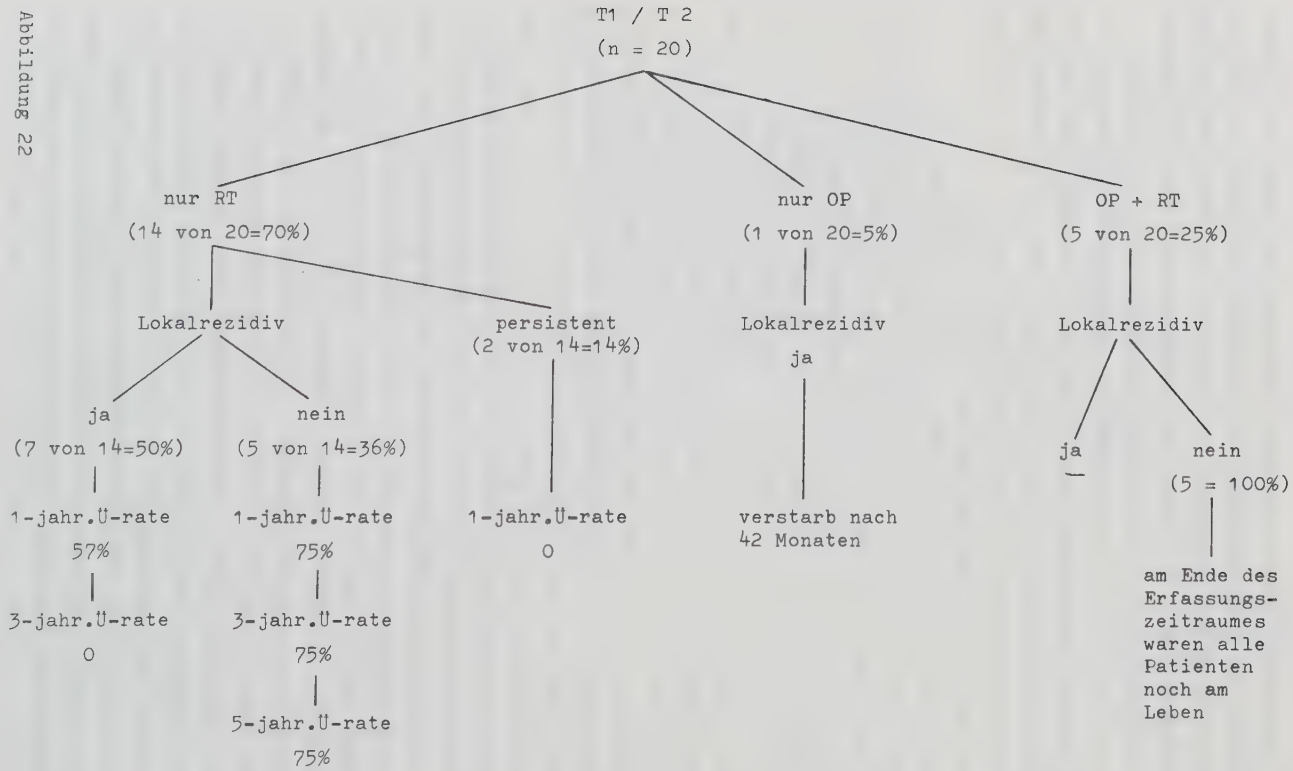
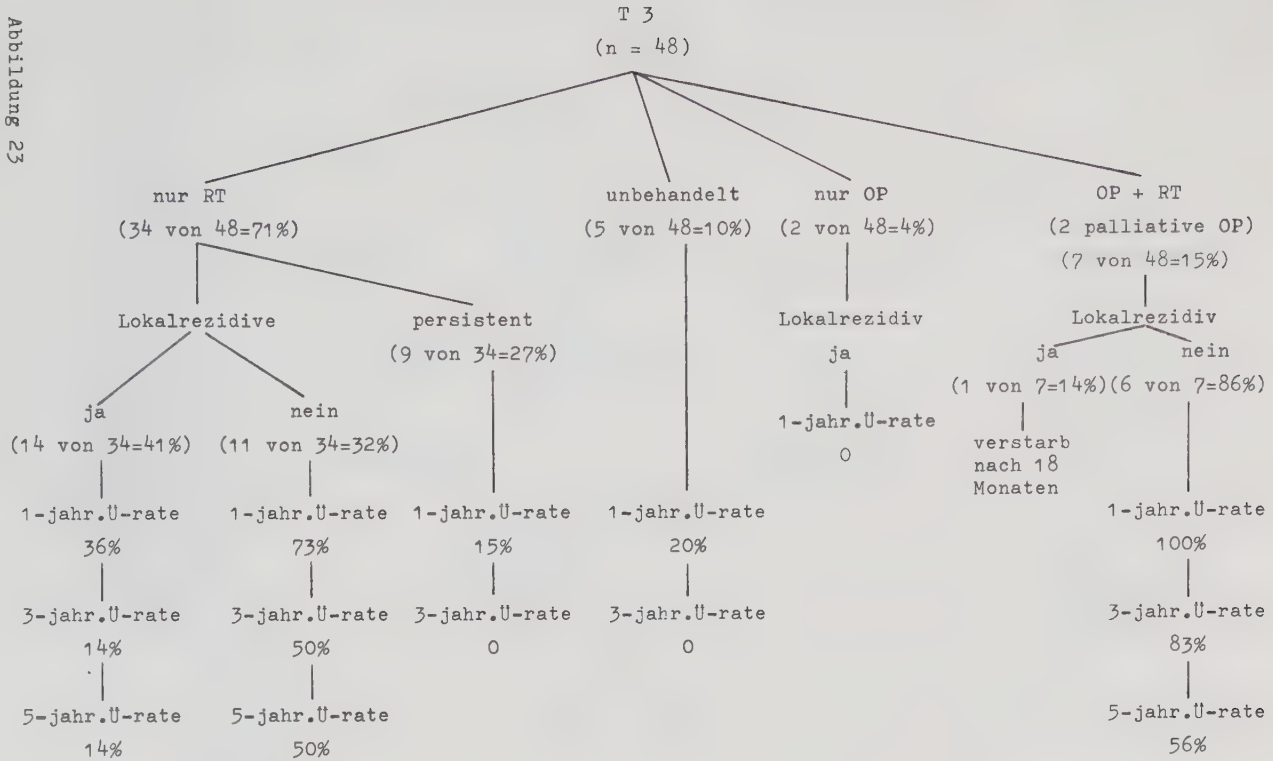


Abbildung 23



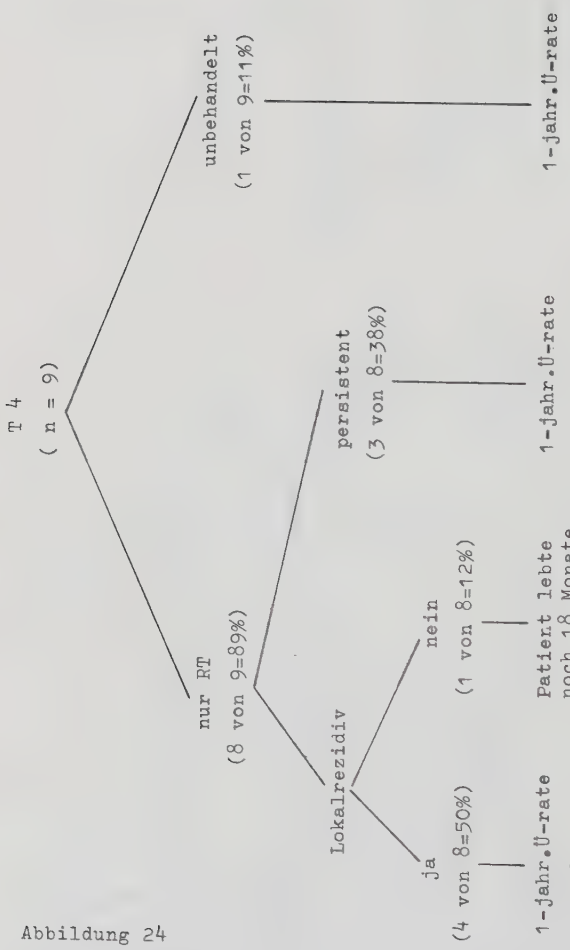


Abbildung 24

Abb. 22-24: Absoluter und relativer Anteil der Behandlungsverfahren bezogen auf den T-Status sowie der Lokalrezidive, persistierenden Tumoren und der rezidivfreien Patienten bezogen auf das Behandlungsverfahren, mit Angaben zur 1-, 3- und 5-jahres Überlebensrate.

Abbildung 25

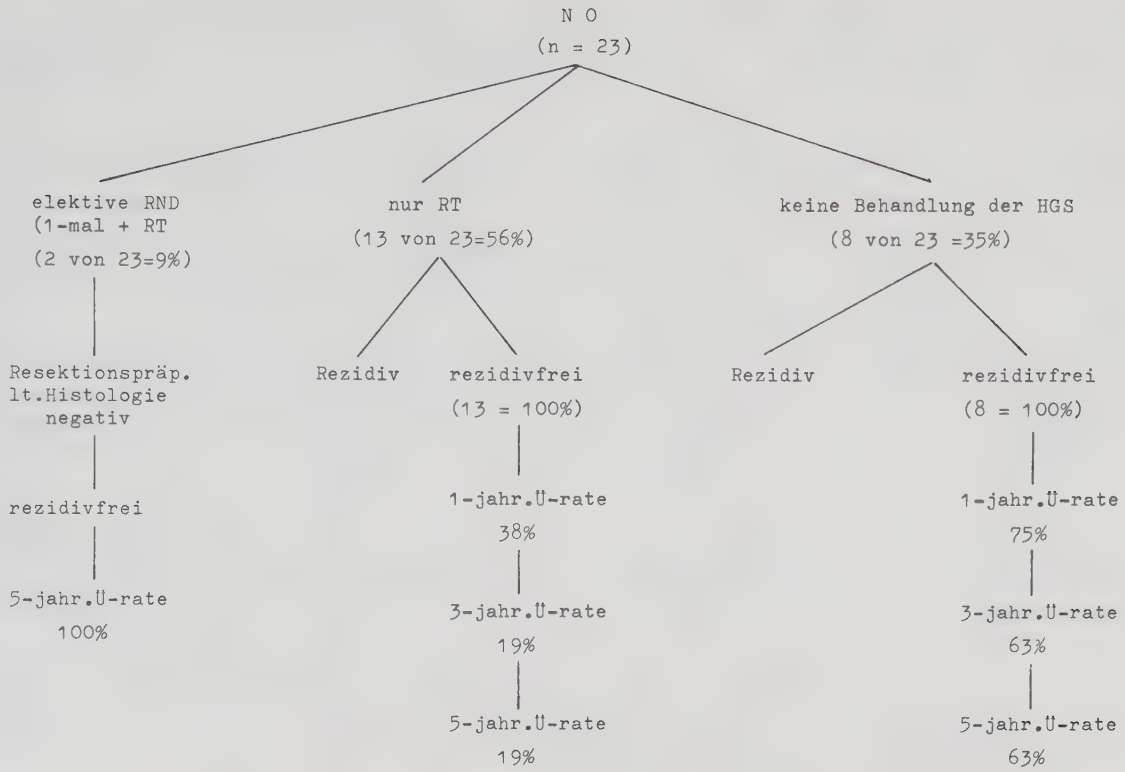
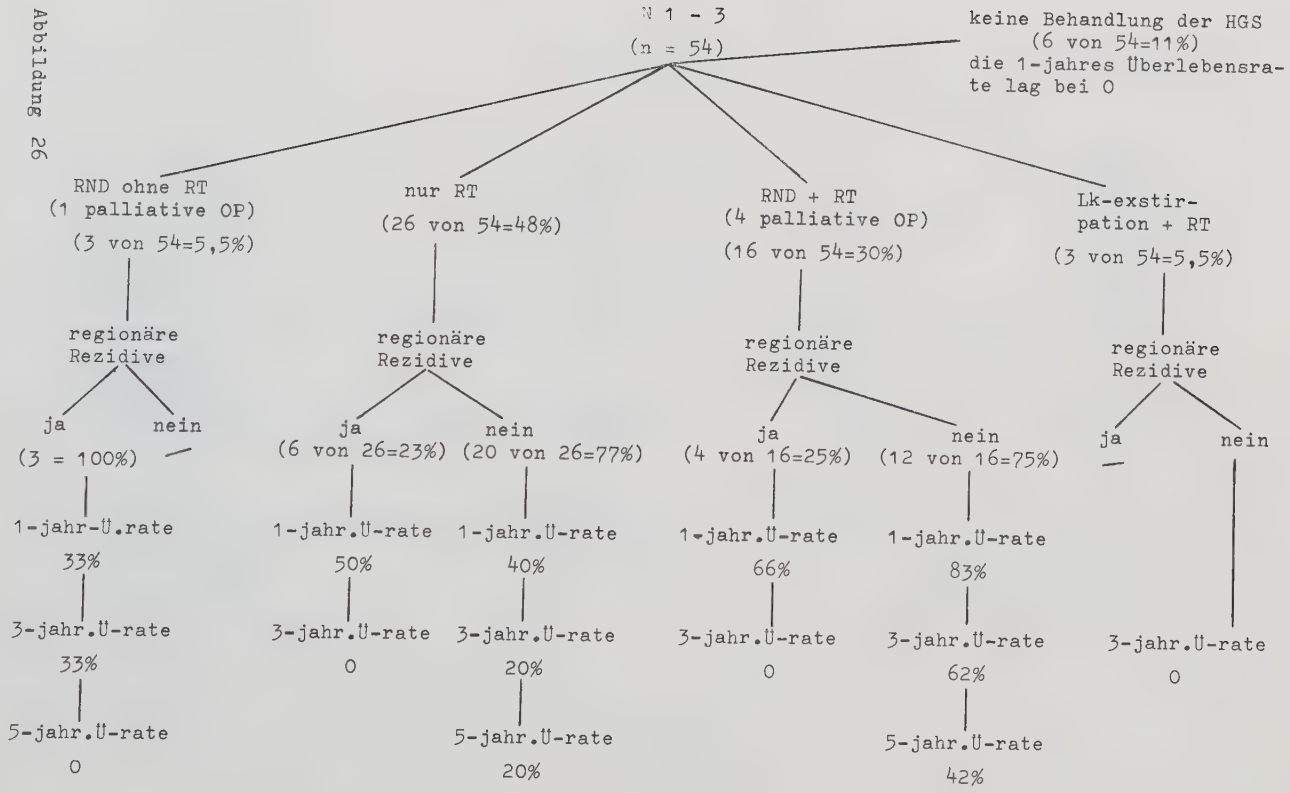


Abbildung 26



frei blieben, siehe dazu Abb. 25, traten bei den Patienten mit einem N1-3-Status bei der alleinigen Radiotherapie in 23% der Fälle Lymphknotenrezidive auf. Auffallend war, daß bei sämtlichen Patienten mit N1-3-Status (5 von 77 = 7%), bei denen eine palliative RND mit oder ohne postoperativer Radiatio (4-mal homolateral, in einem Fall kontralateral) durchgeführt worden war, Lymphknotenrezidive auf der Seite der RND auftraten; und bei den Patienten (2 von 77 = 3%), bei denen es zu einer kurativen homolateralen RND ohne postoperativer Radiatio kam, die Lymphknotenrezidive kontralateral auftraten.

Soweit bei diesen geringen Fallzahlen und dem unterschiedlich selektierten Krankengut in den einzelnen Therapiegruppen, das wiederum die Prognose von vornherein beeinflußte, Schlußfolgerungen gezogen werden können, wurden die besten Ergebnisse, sowohl bei der Behandlung des Primärtumors (11 von 12 = 92% rezidivfrei) als auch der Lymphabflußbahnen (13 von 13 = 100% rezidivfrei) mit der kurativ radiochirurgischen Therapie erzielt. Wie den Abbildungen 22-26 zu entnehmen ist, liegen auch die Überlebensraten dieser radio-chirugisch behandelten Patienten, zumindest was die 1- und 3-jahres Überlebensrate betrifft, deutlich besser als die mit anderen Therapiearten behandelte Patienten. Bei der 5-jahres Überlebensrate spielen dann Fernmetastasen, die bei Diagnosestellung klinisch noch nicht evident waren sowie andere Faktoren eine Rolle und verwischen die Ergebnisse. Um einen besseren Vergleich der Überlebensraten für die verschiedenen Therapiearten zu ermöglichen, wurden zur Berechnung einer Überlebenskurve die TNM-Kategorien zu den Stadien I - IV zusammengefaßt, zu Stadien, die mehr oder weniger homogen sind in Bezug auf die Überlebensrate. Für die Stadien I und II waren die Fallzahlen zu gering, um eine Überlebenskurve zu errechnen.

◀Abb. 25 u. 26: Absoluter und relativer Anteil der Behandlungsverfahren bezogen auf den N-Status sowie der regionären Rezidive und der rezidivfreien Patienten bezogen auf das Behandlungsverfahren, mit Angaben zur 1-, 3- und 5-jahres Überlebensrate.

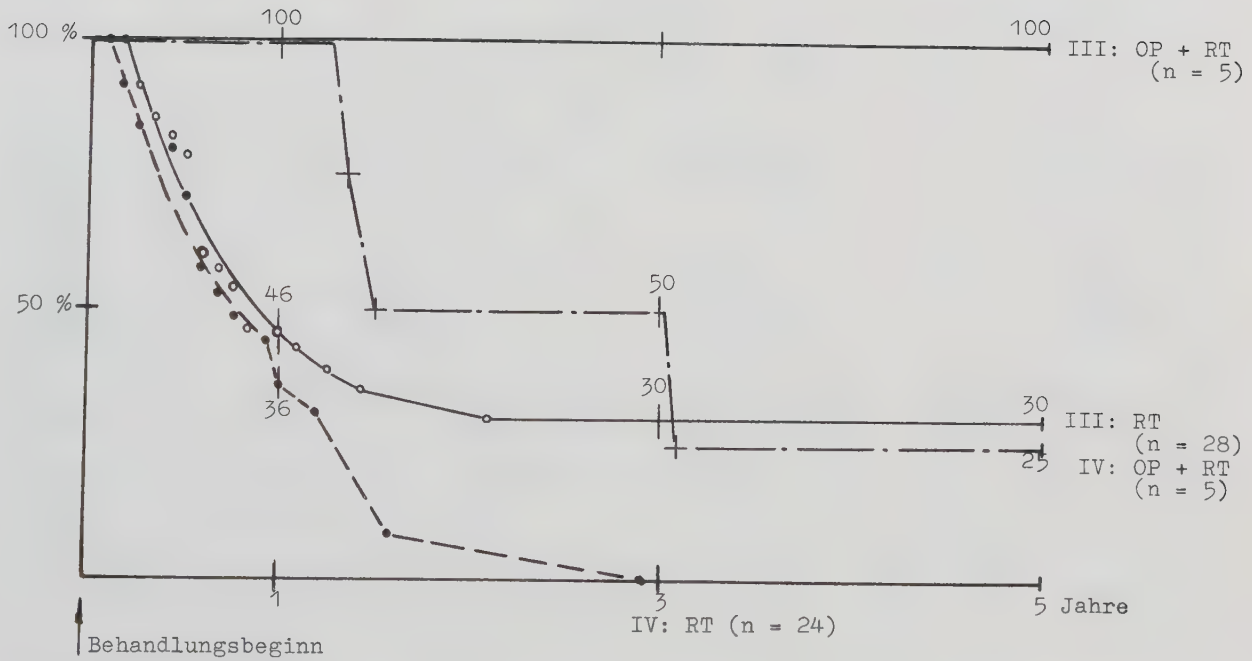


Abb. 27: Überlebenskurven der Patienten in den Stadien III und IV in Abhängigkeit von den angewandten Therapiearten.

Stadium I : 1 Patient mit OP und RT
(n=1) - lebt seit Behandlungsbeginn, vor 74 Monaten, rezidivfrei

Stadium II: 3 Patienten mit RT
(n=5)
1. rezidivfrei, verstarb 60 Monate nach Behandlungsbeginn, nicht tumorbedingt
2. rezidivfrei seit Behandlungsbeginn vor 77 Monaten
3. persistierender Tumor, verstarb 4 Monate nach Behandlungsbeginn

1 Patient mit OP und RT
- rezidivfrei seit Behandlungsbeginn vor 77 Monaten

1 Patient mit Rezidiv eines Tonsillen-Ca's im Hypopharynx, verstarb 3 Monate nach Behandlungsbeginn.

Mit 46%, 30% und nochmals 30% lag die 1-, 3- und 5-jahres Überlebensrate der nur strahlenbehandelten Patienten im Stadium III deutlich niedriger, als bei den radio- chirurgisch behandelten Fällen, von denen am Ende des Erfassungszeitraumes noch alle am Leben waren (siehe dazu Abbildung 27). Einschränkend muß allerdings hierzu gesagt werden, daß die radio-chirurgisch behandelte Gruppe nur aus 5 Patienten bestand und die Behandlung bei 4 Patienten im Schnitt nur 16 Monate zurücklag; beim 5. Patienten allerdings 121 Monate. Die Operation als Monotherapie wurde nur bei einem Patienten angewandt, dessen posttherapeutische Überlebenszeit betrug 42 Monate; er kam durch Lokal- und Lymphknotenrezidive sowie durch Fernmetastasen, die therapeutisch nicht mehr zu beeinflussen waren, ad exitum, 3 Patienten des Stadiums III wurden nicht behandelt.
Erheblich schlechter war die Prognose bei den Patienten, die im Stadium IV einer alleinigen Strahlenbehandlung zugeführt wurden, hier lag die 1- und 3-jahres Überlebensrate bei 36% und 0, während in der radio-chirurgisch behandelten Gruppe doch noch 100%, 50% und 25% bei der 1-, 3- und 5-jahres Überlebensrate erzielt wurde (Abb. 27), wobei auch hier auf die kleine Patientenzahl hingewiesen werden muß. Die Dauer vom Behandlungsbeginn bis zum Ende des Erfassungszeitraumes betrug bei den radio-chirurgisch be-

handelten Patienten des Stadiums IV im Durchschnitt 34 Monate. Die alleinige chirurgische Behandlung wurde nur in 2 Fällen durchgeführt, beide Patienten starben im 1. Jahr nach der Behandlung tumorbedingt.
Eine Rekonstruktion des Hypopharynx bzw. des Ösophagus wurde in 2 Fällen versucht. Beim ersten Patienten in 3 Sitzungen, wobei Fistelbildungen das Unternehmen erheblich erschwerten bzw. verzögerten. Beim 3. plastischen Eingriff wurde gleichzeitig eine PE aus dem Operationsgebiet entnommen, die anschließende pathohistologische Untersuchung bestätigte den Verdacht auf ein Lokalrezidiv. Weitere Untersuchungen ergaben außerdem Metastasen in Leber und Skelett. Der Patient verstarb 5 Monate nach dem letzten plastischen Eingriff. Beim zweiten Patienten wurde die Rekonstruktion eines Pharynxrohres aus einem Epidermislappen versucht, es konnte allerdings kein zufriedenstellendes Ergebnis erzielt werden. Kardiale Komplikationen verhinderten zunächst einen weiteren plastischen Eingriff. In einer 2. Sitzung wurde dann mittels eines Acromeo-pectoral-Lappens eine Rekonstruktion versucht. Oesophago-trachealfistel- und Pharynxfistelbildungen sowie eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten verhinderten einen erfolgreichen Abschluß der Rekonstruktion; der Patient verstarb wenige Monate später.
Insgesamt traten bei 37 von 77 (=48%) der Patienten Rezidive und Metastasen auf (siehe Zusammenstellung auf Seite 65). Nur in 13 von 37 Fällen (= 35%) hatte dies eine gegen das Rezidiv oder die Metastasen gerichtete therapeutische Konsequenz. Bei den restlichen 65% wurde nur noch eine symptomatische Therapie durchgeführt; in all diesen Fällen war die Prognose infolge hohen Alters, stark reduziertem Allgemeinzustand (Kachexie), usw. infaust. Folgende Kasuistik gibt einen Überblick über den Verlauf der Erkrankung bei Patienten, bei denen eine Behandlung des Rezidivs versucht worden war.

lfd. Nr.	TNM-Stadium bei Diagnosestellung	Primärbehandlung	Lokalisation des Rezidivs u./od. der Metastasen	Sekundärbehandlung	Tod/ lebt
4	T3 N3 M0	RHD:6000 (palliativ) RND contralateral RHGS:6000	Lk-rezidiv contralateral Fernmetastasen	Chemotherapie:Methotrexat + Bleomycin, da eine Bestrahlung auf Grund der hohen Vordosis nicht mehr möglich war und eine OP wegen der Hiluslymphome nicht mehr in Frage kam	†
18	T3 N1 M0	RHD: 6000 RHGS 6000	Lokalrezidiv	Chemotherapie:Methotrexat + Bleomycin (dabei kein TU-rückgang zu beobachten)	†
20	T2 N1 M0	RHD: 6000 RHGS:3000	Lokalrezidiv	ohne Behandlung,Patient lebt mit Tumorezidiv	lebt
21	T1 N3 Mo	RHD: 6000 RND homolateral RHGS:3000	Lk-rezidiv	RGHS: 1200 wegen schlechtem Allgemeinzustand keine weitere Therapie mehr	†
23	T3 N1 M0	Abtragung eines exophytisch wachsenden Tumors RHD: 6000 RHGS:3000	Lk-rezidive Fernmetastasen	1. RHGS: 1000 2. RHGS: 1000 3. Lk-exstirpation 4. konservative ND + postoperativ 2000 r keine Konsequenz	†
32	T3 N1 M0	RHD: 7000 RHGS:6000	Lk-rezidive (contrlateral)	1. Lk-exstirpation + postoperativ 6000 ROD e 2. palliative OP	†

lfd. Nr.	TNM-Stadium bei Diagnosestellung	Primärbehandlung	Lokalisation des Rezidivs u./od. der Metastasen	Sekundärbehandlung	Tod/ lebt
52	T3 N3 MO	Pharyngolaryngektomie RND homolateral	1. Lokalrezidiv im Restpharynx 2. Lk-rezidive contralateral 3. Fernmetastasen (Skelett)	Chemotherapie: Methotrexat + Bleomycin RHGS: 3600 Radiatio: 3500 r	†
65	T3 N3 MO	partielle Hypopharyngektomie, Hemilaryngektomie RHD: 6000 RND homolateral RHGS:6000	1. regionäres Rezidiv homolateral 2. Rezidiv greift auf den Mundboden über 3. weiteres Wachstum des Tumors	Palliativ-OP inf. Fistelbildungen keine RT RHD: 5000 r ohne Konsequenz	†
66	T3 NO MO	RHD: 6000	1. Lokalrezidiv 2. Fernmetastase (Lunge)	Pharyngolaryngektomie, Stromektomie RND Lungen-Oberlappen-Resektion	lebt
67	T3 N3 MO	partielle Hypopharyngektomie, Hemilaryngektomie RHD: 6000 RND RHGS:3000	Lokalrezidiv mit Infiltration des Oesophagus	Chemotherapie: Methotrexat + Bleomycin RHD: 4000	†

lfd. Nr.	TNM-Stadium bei Diagnosestellung	Primärbehandlung	Lokalisation des Rezidivs u./od. der Fernmetastasen	Sekundärbehandlung	Tod/ lebt
71	T1 N1 M0	partielle Hypopharyngektomie, Laryngektomie RND homolateral	1. Lokalrezidiv 2. Lk-Rezidiv contralateral 3. Halsweichteilmetastasen u. Fernmetastasen	RHD: 3000 Radiatio ohne Konsequenz	†
74	T3 N1 M0	RHD: 7000 RHGS:6000 (bilateral)	Lk-rezidiv homolateral	Chemotherapie: Methotrexat + Bleomycin RND (palliativ)	†
75	T4 N3 M0	RHD: 6600 RHGS:6600	Lk-metastasen Lokalrezidiv	4000 ROD e^- ohne Konsequenz	†

2.6.2. Diskussion der Ergebnisse

Die Prognose des Hypopharynx-Carcinoms ist heute noch als sehr ungünstig zu bezeichnen, wenn sie sich auch, verglichen mit früheren Behandlungsergebnissen, in den letzten Jahren deutlich gebessert hat. Zu dieser Steigerung der Überlebenschancen haben sicher vor allem die Fortentwicklung der chirurgischen Operationsmethoden, mit Hilfe der Antibiotika, modernen Anaesthesie, usw., aber auch die Fortschritte in der Radiotherapie beigetragen. Die Überlebenschance könnte sicher noch einmal deutlich gesteigert werden, kämen viele der Patienten nicht erst in einem vorgeschrittenem Stadium der Erkrankung zur Behandlung (siehe dazu S.21). Ein weiterer Punkt, der ganz eindeutig zur Verschlechterung der Prognose beiträgt, ist das frühe und häufige Auftreten von Absiedelungen des Tumors in den regionären Lymphbahnen und Lymphknoten und in geringerem Umfang allerdings auch von Absiedelungen in den Organen des großen und kleinen Kreislaufes (siehe dazu Tab. 20). Die Behandlung eines Hypopharynx-Ca's hat, wie bei jedem Carcinom, nur dann Aussicht auf Erfolg, wenn es gelingt, außer den Primärtumor auch etwaige Metastasen auszurotten, was aber bei diesem Tumor häufig mißlingt. Wie drastisch sich die Überlebenschancen beim Auftreten von Metastasen verringern zeigen die Überlebenskurven in Abbildung 18.
Die einzigen Therapiearten, durch die bis heute eine Symptomfreiheit bzw. eine 5-jahres-Heilung des Hypopharynx-Carcinoms möglich ist, sind die chirurgischen Behandlungsverfahren und die Radiotherapie oder die Kombination dieser beiden Methoden. Die Chemotherapie spielt auch heute noch nur eine untergeordnete Rolle. Daß auch durch die chirurgische, radiochirurgische oder Strahlentherapie das Hypopharynx-Ca in vielen Fällen nicht geheilt werden kann, zeigen die Überlebenskurven in der Abbildung 27.
Die Entscheidung, welchem Behandlungsverfahren der Vorzug gegeben werden soll, hängt von einer Vielzahl von Faktoren ab. Lokalisation und Ausdehnung des Primärtumors sowie etwaige Metastasen sind sicher Faktoren, die den Therapieplan

im wesentlichen bestimmen, aber auch die Geschwulstart und der Differenzierungsgrad können Richtlinien für das therapeutische Vorgehen sein. Es hat sich häufig gezeigt, daß entdifferenzierte Plattenepithel-Carcinome strahlenempfindlicher sind als höher differenzierte, oder aber lymphoepitheliale Carcinome sich durch eine große Strahlensensibilität auszeichnen (siehe unter 2.3. Histologie) (LEDERMANN, u.a.); wobei darauf hingewiesen werden muß, daß die biologischen Eigenschaften des Tumors nicht immer mit dem Differenzierungsgrad parallel gehen müssen. Ferner sind das Alter sowie der Allgemeinzustand des Patienten bei der Behandlung zu berücksichtigen. Da Fernmetastasen gelegentlich schon frühzeitig auftreten, sollte vor Beginn jeder Behandlung eine Röntgenaufnahme der Lunge gemacht (siehe dazu S. 69) oder bei Verdacht auf eine andere Lokalisation die entsprechenden Untersuchungen, wie Ganzkörperzintigraphie, Enzymdiagnostik, usw., vorgenommen werden. Bei nachgewiesenen Fernmetastasen, massiven regionären Halsmetastasen (z.B. der Carotis aufsitzende Tumorpakete) oder wenn der Primärtumor schon weite Teile des Pharynx-Larynx-bereichs infiltriert hat und eine Operation den Patienten zu sehr verstümmeln würde, hat es keinen Sinn, solange es noch keine wirksame Chemotherapie gibt, dem Patienten noch einen größeren chirurgischen Eingriff, unter Umständen sogar eine längere Strahlenbehandlung, zuzumuten. Das heißt, bei der Behandlung muß das technisch Machbare gegen das biologisch Sinnvolle abgewogen werden. Daneben ist die Wahl der Behandlungsmethode sicher auch sehr von der persönlichen Einstellung und Erfahrung des Therapeuten abhängig.

Während man früher hauptsächlich die Erkrankung mit der reinen Radiotherapie unter Kontrolle zu bekommen versuchte, neigt man heute viel eher dazu, chirurgisch bzw. radiochirurgisch vorzugehen, sofern sich der Tumor als operabel darstellt, der Allgemeinzustand des Patienten es erlaubt, ect. (NORRIS, CARPENTER, SCHECHTER + Mc LAREY, PENE et al., JESSE + LINDBERG, IWAI et al., u.a.), denn die Erfahrung hat gezeigt, daß die hauptsächliche Schwierigkeit bei der

Behandlung der Hypopharynx-Carcinome, neben der späten Diagnosestellung und damit einem ausgedehnten Primärtumor, das Metastasenproblem bietet. Dieses Problem umfaßt nicht nur die Behandlung der klinisch manifesten Metastasen, sondern auch die Behandlung der latenten Tumorzellabsiedelungen. Ein Befall der Lymphabflußbahnen entspricht stets einer zunehmenden Generalisation der Erkrankung und ist, wie schon oben angedeutet, wesentlich ernster zu bewerten. Aus dieser Problemstellung heraus hat man den Schwerpunkt der heutigen chirurgischen Richtung in die Systematisierung der operativen Maßnahmen gelegt, d.h., radikale en bloc-Ausschaltung des Primärtumors mit seinem regionären Lymphstromgebiet, allerdings unter Berücksichtigung der Erhaltung der Funktion. Da aber selbst nach radikalen Operationen, als Monotherapie durchgeführt, relativ häufig Lokal- bzw. regionäre Rezidive oder gar Fernmetastasen auftraten, wird der radiochirurgischen Therapie immer mehr den Vorzug gegeben, da bei dieser Behandlungsmethode die Rezidivhäufigkeit geringer und die Prognose im Allgemeinen günstiger ist, (Abbildungen 22-27) (BRIANT et al. u.a.).

Unter radiochirurgischer Therapie versteht man die Behandlungsverfahren, bei denen sowohl chirurgische Maßnahmen als auch Bestrahlungsverfahren unmittelbar zur Vernichtung des Tumors und seiner Metastasen eingesetzt werden. Die Radiotherapie kann prä- und/oder postoperativ erfolgen. Welcher Anwendung der Vorzug gegeben werden soll, darüber gehen die Meinungen und Erfahrungen in der Literatur auseinander. Argumente, die für eine präoperative Bestrahlung vorgebracht werden, sind: 1. inoperable Tumoren oder Metastasen operabel zu machen bzw. bei schon bestehender Operabilität den Tumor zu verkleinern, 2. den postoperativen Heilungsverlauf nicht durch eine Strahlenbehandlung zu stören, 3. eine Devitalisierung der Tumorzellen und 4. eine Verlangsamung des Lymphstromes zu erreichen und damit eine Verschleppung von Tumorzellen zu erschweren. Autoren wie INOUE et al., OGURA + BILLER, u.a. treten mehr für eine präoperative Bestrahlung ein, während Autoren wie VANDENBROUCK et al.,

GUSIC, u.a. für eine postoperative Bestrahlung plädieren. Für die postoperative Bestrahlung wird angeführt, daß kleine Tumornester oder kleinste in Lymphspalten gelegene Carcinomnester, die selbst mit dem Operationsmikroskop nicht zu erkennen sind, bei der Operation im Gewebe zurückbleiben können und daß diese Carcinomnester dann durch eine postoperativ durchgeführte Radiatio vernichtet werden können; außerdem daß eine Resektion des Ausgangstumors nicht dadurch erschwert wird indem, wie bei der präoperativen Radiatio, die Ränder des Tumors verschleiert werden (FREEMAN et al., u.a.).

Ein Vergleich der Behandlungsergebnisse einer chirurgischen und einer Radiotherapie des Primärtumors ist infolge zu geringer Fallzahlen in dem hier untersuchten Krankengut nicht möglich. Jedoch berichten CARPENTER, HIROTO, u.a. von einer geringeren Lokalrezidivrate bzw. einer besseren 5-jahres Überlebensrate nach einer chirurgischen Therapie als nach einer Radiotherapie. Da aber einer Operation nur ein selektiertes Krankengut zugeführt wird sind Angaben darüber nur relativ zu betrachten. Bei den in Tübingen behandelten Patienten wurden nur 3 Patienten einer reinen chirurgischen Therapie unterzogen, in allen 3 Fällen traten Lokalrezidive auf. Wurde der Primärtumor mit einer reinen Radiotherapie behandelt, kam es bei 50%, 41% und 50% der T1/T2-, T3- und T4-Tumoren zu Lokalrezidiven; blieben aber die so behandelten Patienten rezidivfrei, wurden akzeptable 5-jahres Heilungsraten (T1/T2-TU = 75%, T3-TU = 50%) erzielt. Infolge der hohen Rezidivraten dürfte zutreffen was BRIANT et al., VIRAG et al., u.a. bei ihren Untersuchungen feststellten: für die Stadien I und II ist die radiochirurgische Therapie die Therapie der Wahl, höhere Stadien bringen ungeachtet der Therapieart mehr oder weniger schlechte Ergebnisse. Diese Feststellung kann, wie den Abbildungen 22-24 und 27 zu entnehmen ist, nahezu bestätigt werden. 5 radiochirurgisch behandelte Patienten des Stadiums III sind zu wenig, um eine allgemeine Wertung der Erfolge dieses Behandlungsverfahrens in diesem Stadium zuzulassen.

Leider lassen sich bei einer chirurgischen und bei einer Strahlentherapie die Ergebnisse bei klinisch manifesten Metastasen der regionären Lymphabflußbahnen in der Regel nicht vergleichen, da die Chirurgen die Metastasen durch den Operationsbefund und die histologische Untersuchung feststellen, während sich die Radiologen mit dem unsicheren Palpationsbefund (siehe S. 60/61) begnügen müssen. Zumindest bei den Stadien N2N3 ist auch hier zu erkennen, daß die Strahlentherapie wesentlich schlechtere Ergebnisse hat als die radikale chirurgische Behandlung (Abb. 26). Aber es besteht auch in der Literatur nahezu Einmütigkeit in der Auffassung, daß selbst die radikale chirurgische Behandlung manifester Tumormetastasen keine genügende Garantie bietet, daß alle Krebszellen entfernt sind, deshalb wird eine zusätzliche postoperative Bestrahlung, wenn sie nicht schon präoperativ erfolgte, mit voller Tumorvernichtungsdosis empfohlen (SCHNEIDER et al., BYERS, SAGERMANN et al., u.a.). Bei doppelseitigen Metastasen muß die radikale neck dissection (RND) auf beiden Seiten durchgeführt werden; um aber eine Blutstauung im Kopf,wegen der doppelseitigen Jugularisunterbindung, zu vermeiden, muß die bilaterale RND in einer 2-zeitigen Operation erfolgen. Eine Alternative dazu wäre eine einseitige RND kombiniert mit einer konservativen neck dissection auf der weniger stark befallenen Seite, in einer 1-zeitigen Operation. Eine radikale Halsausräumung ohne vorherige oder gleichzeitige Vernichtung des Primärtumors vergrößert die Gefahr retrograder und kontralateraler Metastasierung, d.h., eine RND verspricht wenig Aussicht auf dauerhaften Erfolg, wenn es nicht gelingt den Primärtumor auszuschalten.

Sind intra operationem noch keine Metastasen nachzuweisen, so muß bei diesem Tumor doch mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß latente Metastasen vorhanden sind. So wird im Schrifttum von einer ganzen Reihe von Fällen berichtet, bei denen zur Zeit der Behandlung noch keine Metastasen nachzuweisen waren und man sich deshalb auf die Ausschaltung des Primärtumors beschränkte, dann aber nach einem mehr oder weniger kurzen Zeitraum Metastasen aufgetreten waren. Aus

diesem Grund sind verschiedene Autoren wie NORRIS, OGURA u. BILLER, GUSIC et al., u.a. bei Hypopharynx-Ca für eine elektive RND auf der stärker gefährdeten Seite.
Während die kurative RND (nur wenige Autoren begnügen sich noch mit einer Teilresektion des Lymphstromgebietes) heute allgemein Anerkennung gefunden hat, wird die elektive neck dissection von verschiedenen Therapeuten abgelehnt und eine elektive Bestrahlung des Lymphabflußgebietes einer elektiven neck dissection vorgezogen (STELL, BYERS u.a.). In dem hier untersuchten prätherapeutischen NO-Kollektiv blieben alle Patienten ungeachtet dem therapeutischen Vorgehen metastasenfrei (Abb. 25).
Überblickt man die bescheidenen Ergebnisse der alleinigen Strahlentherapie, ob unter Sauerstoffüberdruck (GLANZMANN et al.) oder mit einer reduzierten Strahlendosis (BLANK) oder mit sonstigen Variationen, wird verständlich, daß diese Behandlungsmethode, trotz unbestreitbaren Fortschritten auf diesem Gebiet, hauptsächlich als Palliativmaßnahmen bei fortgeschrittenen inoperablen Tumoren, bei einem schlechten Allgemeinzustand des Patienten oder bei einer Verweigerung zum operativen Eingriff eingesetzt wird. Dennoch wird die reine Radiotherapie von verschiedenen Therapeuten wie STELL, OESER, SCHUHKNECHT u. TIETZE, u.a., wegen der besseren funktionellen Ergebnisse, zur primären Behandlung der frühen Stadien I und II eingesetzt.
Tritt nach einer Bestrahlungstherapie mit voller Tumorvernichtungsdosis ein Rezidiv auf, so ist eine chirurgische Behandlung, wenn noch möglich, mehr zu empfehlen als eine erneute Bestrahlung. Während die Behandlungsergebnisse einer sekundären chirurgischen Therapie nach Auftreten eines Lokalrezidivs im Allgemeinen nicht signifikant unterhalb den Ergebnissen einer primär radiochirurgischen Therapie liegen (INOUE et al., u.a.), werden bei einer sekundär durchgeführten RND bei regionären Rezidiven bzw. neu aufgetretenen Metastasen erheblich schlechtere Ergebnisse bzw. in vielen Fällen Mißerfolge erzielt (siehe Kasuistik S. 85-87) (NORRIS).

Die Chemotherapie, wie schon eingangs erwähnt, spielte bei den in Tübingen behandelten Patienten bei der Primärbehandlung keine Rolle, dagegen wurde sie in 5 Rezidivfällen ohne Erfolg eingesetzt (siehe Kasuistik S. 85-87).
Auf einen Vergleich der Behandlungsergebnisse verschiedener Autoren wird an dieser Stelle verzichtet, denn viele Statistiken lassen sich nicht miteinander vergleichen, zum einen sind die Kollektive nicht gleichartig (Überwiegen der frühen Stadien im einen und Überwiegen der späten Stadien im anderen Kollektiv) zum anderen haben verschiedene Therapiezentren ihre Kollektive nach den verschiedenen Operationsmethoden zusammengestellt, wieder andere rechnen zu den Hypopharynx-Carcinomen die Carcinome des Kehlkopfrandgebietes, wodurch sich die Behandlungsergebnisse der Hypopharynx-Ca verbessern. Außerdem leiden viele Untersuchungen an einem gemeinsamen Problem, zu wenig Patienten in den einzelnen Gruppen zu haben, die keine signifikanten Aussagen zulassen.

Zur Therapie darf zusammenfassend gesagt werden, daß mit der radiochirurgischen Behandlung die besten Ergebnisse erzielt wurden, wobei auch bei diesem Behandlungsverfahren mit zunehmendem T-Status und insbesondere mit zunehmendem N-Status die Erfolge immer häufiger ausblieben. Eine Diskussion über das Für und Wider einer Teilresektion, einer Pharyngolaryngektomie bei Postcricoid-Carcinomen, einer subtotalen Pharyngolaryngektomie bei Sinus piriformis-Ca usw; einer prä-, post- oder prä- und postoperativen Radiatio (NAUMANN, GUSIC, IWAI et al., CHUNG et al., u.a.) würde den Rahmen dieser Arbeit bei weitem sprengen und kann deshalb nicht durchgeführt werden. Es bleibt aber noch darauf hinzuweisen, daß eine optimale Bekämpfung von Hypopharynx-Carcinomen nicht mit pauschalierten Regeln oder starren Anweisungen betrieben werden kann, d.h., bei jedem Patienten muß ein individueller Therapieplan aufgestellt werden.

3. Zusammenfassung

Diese Studie gibt einen Überblick über die an der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Universität Tübingen gesammelten Erfahrungen in der Behandlung von Hypopharynx-Carcinomen.
In der Zeit von Januar 1969 bis Oktober 1980 wurden von 77 Patienten, die an einem bösartigen Tumor im Hypopharynxbereich erkrankt waren, 71 behandelt.
Die Erkrankung betraf vorwiegend Männer, es wurde ein Geschlechtsverhältnis von männlich : weiblich von 10 : 1 festgestellt. Das Durchschnittsalter der männlichen Patienten lag bei 57, das der weiblichen bei 59 Jahren.
Nahezu jeder 2. Patient war Raucher und/oder es war ein erhöhter Alkoholkonsum bekannt, weiterhin fiel im Krankengut eine gewisse schichtspezifische Morbiditätshäufung auf (Arbeiter und Handwerker waren am stärksten vertreten).
Eine Verschlechterung der Überlebenszeit mit zunehmendem Alter konnte nicht festgestellt werden.
Im Durchschnitt vergingen 6,5 Monate zwischen dem ersten Auftreten von Symptomen und dem Behandlungsbeginn, was nicht allein auf die, in vielen Fällen, anfängliche Symptomarmut der Erkrankung zurückzuführen war.
Bei 78% der Patienten konnte der Ausgangsherd des Tumors eindeutig dem Hypopharynx zugeordnet werden, von diesen wiederum war der Tumor nur noch bei 17% auf den Hypopharynx beschränkt. Bei 22% war der Entstehungsort nicht mehr eindeutig dem Hypopharynx zuzuordnen. Die anatomische Verteilung auf die unterschiedlichen Hypopharynxlokalisationen ergab: 1 Postcricoid-Ca, 2 Hinterwand-Ca, 24 Sinus piriformis-Ca, 33 multiregionale Ca und 17 überregionale Ca.
Bei den Sinus piriformis-Ca war eine statistisch nicht absicherbare Rechtsbetonung festzustellen.
Bis auf 1 lymphoepitheliales Ca und 1 Non-Hodgkin-Lymphom handelte es sich ausschließlich um Plattenepithel-Ca mit unterschiedlichem Differenzierungsgrad. Bei den Plattenepithel-Ca zeigten sich mit abnehmendem Differenzierungsgrad folgende Tendenzen: ein Ansteigen der Rezidiv- und Metasta-

sierungsfrequenz, eine Zunahme des Stadiums IV, sowie eine zunehmende Strahlensensibilität. Eine Korrelation zwischen Differenzierungsgrad und der 5-jahres Überlebensrate konnte nicht eindeutig festgestellt werden.
70% der Patienten wiesen schon bei Diagnosestellung Lymphknotenmetastasen auf, 2 Patienten hatten bereits zu diesem Zeitpunkt Fernmetastasen (Leber, Lunge). Die häufigste topographische Lokalisation befallener Lymphknoten war die obere Halsregion mit 44%.
Eine Korrelation zwischen Primärtumorgröße (T-Status) und der Häufigkeit zervikaler Lymphknotenmetastasen konnte nicht beobachtet werden, dagegen korrelierte eindeutig die 5-jahres Überlebensrate mit dem T-Status (T2 = 42%, T3 = 26%, T4 = 0), auch bei vorhandenen Metastasen (NM-Status) verschlechterte sich die 5-jahres Überlebensrate drastisch (NO = 46%, N1-3 = 13%). Mit zunehmendem TN-Status nahm die Rate der rezidivfreien Patienten ab, die der Lokalrezidive, Fernmetastasen und persistierenden Tumoren dagegen zu. Posttherapeutisch traten bei 8 Patienten Fernmetastasen auf, bevorzugtes Organ war die Lunge. Insgesamt blieben nur 25% aller Patienten rezidivfrei, 18% wiesen einen persistierenden Tumor auf und 48% erlitten ein Rezidiv, wobei in 54% das Rezidiv innerhalb 6 Monaten auftrat.
Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung hatte die Erkrankung bei 8% das Stadium I/II erreicht und bei 48% bzw. 44% das Stadium III und IV. Die 5-jahres Überlebensraten betrugen für das Stadium I/II = 80%, III = 37% und IV = 4%.
Der Primärtumor wurde bei 56 Patienten einer reinen Strahlentherapie, bei 3 Patienten einer alleinigen chirurgischen und bei 12 Patienten einer radiochirurgischen Therapie unterzogen, wobei die Bestrahlung postoperativ erfolgte. Die höchsten Lokalrezidivraten waren sowohl bei den mit Strahlen behandelten (T1/2 = 50%, T3 = 41%, T4 = 50%) als auch bei den rein chirurgisch behandelten Patienten, nämlich in allen 3 Fällen, zu verzeichnen. Traten nach einer Strahlentherapie keine Lokalrezidive auf, wurden beachtliche 5-jahres Überlebensraten (T1/2 = 75%, T3 = 50%) erreicht.

Von den 63 Patienten, deren regionäres Lymphstromgebiet behandelt wurde, erhielten 39 Patienten eine reine Radiotherapie, 4 Patienten eine alleinige chirurgische und 20 Patienten eine radiochirurgische Therapie (20 RND, 1 konservative neck dissection und 3 Lymphknotenexstirpationen). Patienten mit einem NO-Status blieben ungeachtet des therapeutischen Vorgehens rezidivfrei. Bei manifesten Lymphknotenmetastasen (N1-3-Status) wurde durch eine kurativ durchgeführte radiochirurgische Therapie die niedrigste Rezidivrate erzielt.
Bei einem Vergleich der Behandlungsergebnisse der Stadien III und IV schneidet die radiochirurgische Therapie mit einer 5-jahres Überlebensrate von 100% bzw. 25% am besten ab. Mit der reinen Radiotherapie dagegen wurde bei den Stadien III und IV nur eine 5-jahres Überlebensrate von 30% bzw. 0 erreicht. Einschränkend muß dazu gesagt werden, daß die radiochirurgisch behandelten Gruppen nur aus je 5 Patienten bestanden.

ANHANG

Fragen zur Datenerfassung

keine Angaben ---- Kästchen leer
beim Eintragen kürzerer Zahlen links mit Nullen auffüllen

A PERSONALIEN

- -lfd. Nummer eines Patienten
- -Geburtsdatum
- -Geschlecht (männl.=1, weibl.=2)
- -Blutgruppe
- -Beruf
- -Jahrgang der Krankenblattanlage

B ANAMNESE

- -erste Beschwerden seit
- -Art der Beschwerden
- -frühere Erkrankungen (Art der Behandlg.)
- -Alkoholkonsum/Tag
- -Tabakkonsum/Tag
- -erster Arztbesuch aufgrund der Beschwerden am
- -Vorstellung in einer HNO-Fachklinik am
- -Tumordiagnose gesichert seit
- -Behandlungsbeginn am

C UNTERSUCHUNGSBEFUND

C1 Tumorlokalisation

C1.1. allg. Lokalisation

- -re = 1
- -li = 2
- -medial = 4
- -Kombination durch Addition

C1.2. genaue Lokalisation, wobei TU auf Hypopharynx beschränkt ist

- -Sinus piriformis = 1
- -Hinterwand = 2
- -postcricoid = 4
- -Kombination durch Addition

C1.2.1. untere-obere Hälfte

- -unten = 1
- -oben = 2
- -Kombination durch Addition

C1.3. Tumor greift auf andere Bereiche über (bei Diagnosestellung)

-ja = 1
-nein = 0

C1.3.1. wenn ja, auf

-Epiglottis = 1
-Larynx = 2
-Mesopharynx = 3
-Tonsillen = 4
-obere Trachea = 5
-oberer Oesophagus = 6
-Zungengrund = 7
-Kombination = 8

C1.4. Ausgang des Tumors läßt sich eindeutig dem Hypopharynx zuordnen

-ja = 1
-nein = 0

C1.4.1. wenn nein, dem Hypopharynx nicht mehr eindeutig zuordenbarer TU, läuft unter der Bezeichnung:

-Hypopharynx-Larynx-Ca = 1
-Hypopharynx-Zungengrund-Ca = 2
-Hypopharynx-Epiglottis-Ca = 3
-Hypopharynx-Epiglottis-Zungengrund-Ca = 4
-Hypopharynx-Mesopharynx-Ca = 5

C1.5. Tumor ist ein Zweittumor (keine Metastase)

-ja = 1
-nein = 0

C1.6. Tumor ist ein Rezidiv

-ja = 1
-nein = 0

C1.6.1. wenn ja, Primärtumor ist ein

-Mundboden-Ca = 1
-Zungengrund-Ca = 2
-Mesopharynx-Ca = 3
-Tonsillen-Ca = 4

C2 TUMORKLASSIFIKATION

C2.1. T (0=0, 1=1, 2=2, 3=3, 4=4)

C2.2. N (0=0, 1=1, 2=2, 3=3)

C2.3. M (0=0, 1=1)

C3 TUMORHISTOLOGIE

C3.1. Neoplasmatyp

-verhornendes Plattenepithel-Ca = 1
-geringgr. verhornendes " " = 2
-nicht verhornendes " " = 3
-entdifferenziertes " " = 4
-Lymphoepitheliales Ca = 5
-Adenokarzinom = 6
-Non-Hodgkin-Lymphom = 7

C3.2. Diagnosesicherung durch

-Probeexcision = 1
-Schnellschnitt = 2

D THERAPEUTISCHES VORGEHEN

D1 OPERATIVE THERAPIE

D1.1. Primärtumor

-nicht entfernt (inoperabel) = 0
-Lokalexcision = 1
-Hypopharyngektomie
-partielle = 2
-totale = 3

D1.2. Laryngektomie

-partielle = 1
-totale = 2

D1.3. Neck dissection

D1.3.1. konservative neck dissection = 1
-radikale neck dissection = 2

D1.3.2. Neck dissection

-homolateral = 1
-contralateral = 2
-bilateral = 3

D1.4. zervikale Oesophagusresektion

- ja = 1
- nein = 0

D1.5. Art des Vorgehens

-ein-zeitig = 1
-zwei-zeitig = 2

D2 STRAHLENTHERAPIE

D2.1. Ort der Bestrahlung

-Primärtumor = 1
-Halsgefäßscheide = 2
-Primärtumor + Halsgefäßscheide = 3

D2.2. Strahlenart

-Hochvolt (Linac) = 1
-Teleradiumbehandlung = 2
-Telekobaltbehandlung = 3
-schnelle Elektronen = 4
-konventionelle Röntgentherapie = 5

D2.3. Strahlendosis in RHD

D3 CHEMOTHERAPIE

D3.1. Medikamente

-Methotrexat = 1
-Bleomycin = 2
-Vincristin = 3

D4 THERAPIESCHEMA

Vorgehen

-nur chirurgisch = 1
-nur strahlentherapeutisch = 2

-kombiniert chirurgisch-radiologisch = 3
-kombiniert chirurgisch-chemotherapeutisch = 4
-kombiniert chirurgisch-radiol.-chemotherap= 5

-Präoperative Bestrahlung = 6

-Postoperative Bestrahlung = 7

-Sandwich-Methode = 8

E GESUNDHEITSVERLAUF NACH BEHANDLUNG

E1 Patient bekommt ein Rezidiv (nein=0,ja=1)

E1.1. Lokalrezidiv am

E1.2. Erste Lymphknotenmetastasen homolateral am

E1.3. Erste Lymphknotenmetastasen contralateral am

E1.4. Erste Fernmetastasen am
E1.4.1.Fernmetastasen in Lunge (nein=0,ja=1)
E1.4.2.Fernmetastasen in Leber (nein=0,ja=1)
E1.4.3.Fernmetastasen im Skelett (nein=0,ja=1)
E1.4.4.Fernmetastasen i.d. Haut (nein=0,ja=1)

E2 TOD

E2.1. Patient stirbt (nein=0, tumorbedingt=1 nicht tumorbedingt=2; ja, aber unbekannt ob tumorbedingt oder nicht=3)

E2.2. Todesdatum

E2.3. Letztes Datum an dem der Patient als lebend festgestellt wurde

F ZEITINTERVALLE IM VERLAUF DER TUMORERKRANKUNG

F1-8. alle Angaben in Monaten

F1 Initialsymptom ----- Behandlungsbeginn
F2 Behandlungsbeginn -- Lokalrezidiv
F3 Behandlungsbeginn -- Lymphknotenmetastasen
F4 Behandlungsbeginn -- Fernmetastasen
F5 Erstes Rezidiv/Metastase --- Tod
F6 Erstes Rezidiv/Metastase --- Ende des Erfassungszeitraumes
F7 echte Überlebenszeit (Behandlungsbeginn---Tod)
F8 Überlebenszeit "B" (Behandlungsbeginn ---letztes Datum an dem der Patient als lebend festgestellt wurde; bzw. Ende der Erfassungszeit)
F9 Alter des Patienten bei Diagnosestellung

F10 Beginn der Tumorerkrankung im Jahr

F11 Patient (lebt=1, gestorben=2, verloren=3)

F12 Stadium des Tumors bei Diagnosestellung

Literaturverzeichnis

BERENDES, J.
LINK, R.
ZÖLLNER, F.
Hals-Nasen-Ohren Heilkunde
Ein kurzgefaßtes Handbuch
Band II, Teil 2, 959-1146 (1963)
Thieme Verlag Stuttgart

BERGE, N.W. VAN DEN
SNOW, G.B.
Carcinoma of the hypopharynx, a retrospective study of 150 cases.
Orl. 36: 60-1 (1974)

BHATIA, P.L.
MATHUR, R.L.
JAIN, H.K.
Multiple osseous metastases in hypopharyngeal carcinoma.
J. Laryngol Otol. 87: 89-94 (1973)

BLANK, L.E.
Minimized irradiation volume in treatment of cacinomas of the oropharynx and hypopharynx.
Acta.Radiol. Oncol. Radiat. Phys. Biol. 18: 192-202 (1979)

BRIANT, T.D.
BRYCE, D.P.
SMITH, T.J.
Carcinoma of the hypopharynx -- a five year follow-up.
J. Otolaryngol, 6: 353-62 (1977)

BRUGERE, I.
BATAINI, P.
BERNIERE, I.
ZAJDELA, A.
JAULERRY,C.
Les adénopathies cervicales des cancers du sinus piriforme:étude clinique et résultats de la radiothérapie.
J. franc. Orl. 29: 73-76 u. 79-80 (1980)

BRYCE, D.
The conventional surgical management of carcinoma of the hypopharynx.
J. Laryngol. Otol. 85: 1221-6 (1971)

BYERS, R.M.
The use of postoperative irradiation-- its goals and 1978 attainments.
Laryngoscope, 89: 567-72 (1979)

CARPENTER, R.J.
DESANTO, L.W.
Cancer of the hypopharynx.
Surg. Clin. North Am.57: 72 3-35 (1977)

CHUNG, C.T.
SAGERMAN, R.H.
KING, G.A.
YU, W.S.
JOHNSON, J.T.
CUMMINGS, C.W.
Complications of high dose preoperative irradiation for advanced laryngeal-hypopharyngeal cancer.
Radiology, 128: 467-70 (1978)

DALLEY, V.M. Cancer of the laryngopharynx. J. of laryngology and otology, 82: 407-19 (1968)

FERLITO, A. Histological classification of larynx and hypopharynx cancers and their clinical implications. Pathologic aspects of 2052 maliganant neoplasms diagnosed at the orl. departement of Padua university from 1966 to 1976. Acta otolaryngol (suppl.) (Stockh.), 1-88 (1976)

FERLITO, A. Primary lymphoepithelial carcinoma of the hypopharynx. J. Laryngol. Otol. 91: 361-7 (1977)

FREEMAN, R.B.
MARKS, J.E.
OGURA, J.H. Voice preservation in treatment of carcinoma of the pyriform sinus. Laryngoscope, 89: 1855-63 (1979)

GLANZMANN, C.
MAGDEBURG, W.
BAS, H.
HORST, W. Ergebnisse der Radiotherapie maligner Tumoren des Oro- und Hypopharynx unter Sauerstoffüberdruck. Strahlentherapie, 148: 16-23 (1974)

GLASENAPP, G.B.
FREITAG, F. Hypopharynxkarzinom als Spätfolge nach Röntgenbestrahlung. Laryngol. Rhinol. Otol. (Stuttg.) 58: 629-34 (1979)

GUSIC, B. Unsere Erfahrungen in der Therapie des Hypopharynxkarzinoma. Monatsschr. Ohrenheilkd. Laryngo-rhinol. 102: 487-92 (1968)

HARRISON, D.F. Surgical pathology of hypopharyngeal neoplasms. J. Laryngol. Otol. 85: 1215-8 (1971)

HIROTO, I.
NOMURA, Y.
SUEYOSHI, K.
MITSUHASHI, S.
ICHIKAWA, A. Pathological studies relating to neoplasms of the hypopharynx and the cervical esophagus. Kurume med. J. 16: 127-33 (1969)

INOUE, T.
SHIGEMATSU, Y. Hypopharyngeal carcinoma. Long-term survivors following radical radiation therapy. Acta Radiol. (Ther) (Stockh.) 15: 201-8 (1976)

INOUE, T.
SHIGEMATSU, Y.
SATO, T. Treatment of carcinoma of the hypopharynx. Cancer 31: 649-55 (1973)

IWAI, H.
MATSUOKA, I.
NAGAHARA, K.
Evaluation of total Pharyngolaryngectomy for Hypopharyngeal cancer.
Arch. Otorhinolaryngol 209: 223-8 (1975)

IWAI, H.
KOIKE, Y.
NAGAHARA, K.
Subtotal Pharyngolaryngectomy conservation surgery for carcinome of sinus pyriformis extending toward the larynx.
Arch. Otorhinolaryngol 209: 271-6 (1975)

JAFEÉ, R.
LEICHER, H.
PFEIFFER, W.
Tumoren. In BLUMENFELD u. JAFFÉ, Pathologie der oberen Luft- und Speisewege.
Zitiert bei Berendes, Link u. Zöllner

JAYANT, K.
BALAKRISHNAN, V.
SANGHVI, L.D.
JUSSAWALLA, D.J.
Quantification of the role of smoking and chewing tobacco in oral- pharyngeal- and oesophageal cancers.
Br. J. Cancer 35: 232-5 (1977)

JESSE, R.H.
LINDBERG, R.D.
The efficacy of combining radiation therapy with a surgical procedure in patients with cervical metastasis from squamous cancer of the oropharynx and hypopharynx.
Cancer 35: 1163-6 (1975)

KAKAR, P.K.
AHAD, A.
MALIK, G.B.
LAHIRI, A.K.
PURI, N.D.
Pathology of malignant tumors of the nose and throat and their relationship to lymphatic metastasis.
Int. Surg. 62: 368-72 (1077)

KIRCHNER, J.A.
Pyriform sinus cancer: a clinical and laboratory study.
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 84: 793-803 (1975)

KRAMER, A.
SIEGRIST, J.
Soziale Schicht und Krankheitsverhalten: Eine Kontrollstudie.
In: H. ENKE, H. POHLMEIER: Psychosoziale Rehabilitation 119-131 (1973)

LARSSON, L.G.
SANDSTRÖM, A.
WESTLING, P.
Relationship of PLUMMER-VINSON disease to cancer of the upper alimentary tract in Sweden.
Cancer Research 35: 3308 (1975)

LEDERMANN, M.
Cancer of the pharynx. A study based on 2417 cases with special reference to radiation treatment.
J. of. Laryngology 81: 151-172 (1967)

MARKS, J.E.
FREEMANN, R.B.
LEE, F.
OGURA, J.H.
Pharyngeal wall cancer: an analysis of treatment results complications and patterns of failure.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 4: 587-93 (1978)

MEOZ-MENDEZ, R.T.
FLETCHER, G.H.
GUILLAMONDEGUI, O.M.
PETERS, L.J.
Analysis of the results of irradiation in the treatment of squamous cell carcinomas of the pharyngeal walls.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 4: 579-85 (1978)

NAUMANN, H.H.
Die Möglichkeiten einer Teilresektion bei der Behandlung der Karzinome des Larynx und des Hypopharynx.
Strahlentherapie (Sonderb.) 68: 86-91 (1969)

N'EMETH, G.
Erfahrungen in der Behandlung des Hypopharynxtumors.
Radiobiol. Radiother. (Berl.) 17: 447-52 (1976)

NORRIS, C.M.
Treatment of cancer of the larynx and the hypopharynx.
Proc. Natl. Cancer Conf. 5: 265-9 (1964)

NORRIS, C.M.
Cancer of the head and neck. Hypopharynx and larynx. Reasons for failure and management of recurrence.
JAMA. 221: 81-3 (1972)

OESER, H.
Indikationen und Ausführungen der reinen Radiotherapie der Larynx- und Hypopharynxkarzinome.
Strahlentherapie (Sonderb.) 68: 104-12 (1969)

OGURA, J.H.
BILLER, H.F.
Neck dissection for carcinoma of the larynx and hypopharynx.
Proc. Natl. Cancer Conf. 6: 671-5 (1970)

OGURA, J.H.
BILLER, H.F.
Cancer of the head and neck. Hypopharynx and larynx. Surgical management.
JAMA. 221: 77-9 (1972)

OLOFSSON, J.
NOSTRAND, A.W. VAN
Growth and spread of laryngeal and hypopharyngeal carcinoma with reflections on the effect of preoperative irradiation. 139 cases studied by whole organ serial sectioning.
Acta. Otolaryngol (Suppl.)(Stockh.) 308: 1-84 (1973)

PANDHI,S.C.
MEHRA, Y.N.
DUTTA, T.K.
GUPTA, B.D.
Carcinoma hypopharynx -- A review of 150 cases.
Indian J. Cancer 12: 130-4 (1975)

PASCHER, W.
Möglichkeiten und Probleme der Tumor-Klassifikation nach dem TNM-System bei Krebsen des Larynx und des Hypopharynx.
Strahlentherapie (Sonderb.) 68: 76-85 (1969)

PENE, G.
AVEDIAN, V.
ESCHWEGE,F.
BARRETT,A.
SCHWAAB, G.
MARANDAS, P.
VANDENBROUCK, C.
A retrospective study of 131 cases of carcinoma of the posterior pharyngeal wall.
Cancer 42: 2490-3 (1978)

PIETRANTONI, L.
AGAZZI, C.
FIOR, R.
Le problème ganglionaire dans le traitement des cancers du larynx et de l'hypopharynx.
Zitiert bei Berendes, Link und Zöllner

PSCHYREMBEL
Klinisches Wörterbuch
Berlin - New York: W.de Gruyter
252. Auflage

RAZACK, M.S.
SAKO, K.
MARCHETTA, F.C.
CALAMEL, P.
BAKAMJIAN, V.
SHEDD, D.P.
Carcinoma of the hyopharynx: success and failure.
Am. J. Surg. 134: 489-91 (1977)

RUBIN, P.
Cancer of the head and neck. Hypopharynx and larynx. 1.
JAMA 221: 68-72 (1972)

RUBIN, P.
Cancer of the head and neck. Hypopharynx and larynx. 2.
JAMA 221: 1252 (1972)

SAGERMANN, R.H.
CHUNG, C.T.
KING, G.A.
YU, W.S.
CUMMINGS, C.W.
JOHNSON, J.T.
High dose preoperative irradiation for advanced laryngeal-hypopharyngeal cancer.
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 88: 178-82 (1979)

SAKAMOTO, A.
SAKAMOTO, G.
SUGANO, H.
History of cervical radiation and incidence of carcinoma of the pharnyx-larynx- and thyroid.
Cancer 44: 718-23 (1979)

SCHECHTER,G.L.
MC LAREY, D.
Conservation surgery of the larynx and hypopharynx.
Milit. Med. 138: 639-42 (1973)

SCHINDEL, J.
Castoriano, I.M.
Late-appearing (radiation-induced) carcinoma. Carcinomas of the post-cricoid and hypopharyngeal regions following successful irradiation therapy for laryngeal carcinoma.
Arch. Otolaryngol. 95: 205-10 (1972)

SCHMINKE, A.
Über lymphoepitheliale Geschwülste
Beitr.path. Anal. 68: 161 (1921)

SCHNEIDER, J.J.
FLETCHER, G.H.
BARKLEY, J.R.
Control by irradiation alone of non-fixed clinically positive lymph nodes from squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, supraglottic, larynx and hypopharynx.
Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. 123: 42-8 (1975)

SCHUHKNECHT, H.J.
TIETZE, D.
Zur Telekobalttherapie der Tumoren des Larynx und Hypopharynx.
Radiobiol. Radiother. (Berl.) 11: 375-9 (1970)

SESSIONS, D.G.
Surgical pathology of cancer of the larynx and hypopharynx.
Laryngoscope 86: 814-39 (1976)

SHAH, J.P.
SHAHA, A.R.
SPIRO, R.H.
STRONG, E.W.
Carcinoma of the hypopharynx.
Am. J. Surg. 132: 439-43 (1976)

SHERLOCK, E.C.
CAIN, A.S.
Tumors of the hypopharynx.
South Med. J. 64: 285-8 (1971)

SILVER, C.E.
Surgical management of neoplasms of the larynx, hypopharynx and cervical esophagus.
Curr. Probl. Surg. 14: 2-69 (1977)

STELL, P.M.
Cancer of the hypopharynx.
J.R. Coll. Surg. Eding. 18: 20-30 (1973)

STELL, P.M.
KELL, R.A.
Blood-groups and hypopharyngeal cancer.
Lancet. 2: 819 (1970)

STELL, P.M.
CARDEN, E.A.
HIBBERT, J.
DALBY, J.E.
Post-cricoid carcinoma.
Clin. Oncol. 4: 215-26 (1978)

TAYLOR, R.F.
Late recurrence of cancer in the larynx and hypopharynx after irradiation.
Orl. 39: 251-6 (1977)

UICC
TNM-Klassifikation der malignen Tumoren.
Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag, 3. Auflage

VANDENBROUCK, C.
SANCHO, H.
LE FUR, R.
RICHARD, J.M.
CACHIN, Y.
Results of a randomized clinical trial of preoperative irradiation versus postoperative in treatment of tumors of the hypopharynx.
Cancer 39: 1445-9 (1977)

VINCENT, R.G.
MARCHETTA, F.
Relation of the use of tabacco and alcohol to cancer of the oral cavity, pharynx or larynx.
Am.J. Surg. 106: 501-5 (1963)

VIRAG, M.
KRAJINA, Z.
KOSOKOVI, C.F.
KUBOVI, C.M.
ZUNTER, F.
Die präoperative Bestrahlung von Patienten mit Larynx- und Hypopharynxkarzinom.
Laryngol. Rhinol. Otol. (Stuttg.) 55: 477-81 (1976)

VOEGELI, E.
Die Röntgenuntersuchung bei Hypopharynxtumoren mit dem modifizierten Valsalvatest.
Fortschr. Geb. Röntgenstr. Nuklearmed. 109: 740-51 (1968)

WALDEYER, A.
Anatomie des Menschen;
zweiter Teil, zehnte Auflage, 182-88
de Gruyter-Verlag

WALTHER, H.E.
Krebsmetastasen
Benno Schwabe, Basel 1948
Zitiert bei Berendes, Link und Zöllner.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Steinbach
für die Überlassung des Themas und Herrn Oberarzt Dr. Strohm
für die freundliche Unterstützung und Beratung.

Lebenslauf

Am 24.08.1944 wurde ich, Klaus-Peter Höschele, als Sohn des Kaufmannes Otto Höschele und seiner Ehefrau Hedwig, geb. Krauß, in Tübingen geboren.

1951 - 1960 Volksschule und Berufsfindungsjahr in Stuttgart.

1960 - 1963 Fernmeldelehre, die ich mit der Gesellenprüfung zum Fernmeldemechaniker abschloß. Diesen Beruf übte ich mehrere Jahre aus.

1971 - 1976 Abendgymnasium Stuttgart.
Abitur Juni 1976.

seit 1976 Studium der Medizin an den Universitäten Hohenheim und Tübingen.
Physikum 1979.
Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung 1980.
Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung 1982.
Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung 26.10.1983.